JUSTUS LIEBIGS

ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 575

MIT 31 FIGUREN IM TEXT

1952

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105/52/I

P. 312/59

Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage). Weinheim/Bergstr. Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Photomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages,
Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt
Verlags-Nr. 5203

Inhalt des 575. Bandes

Rudolf Grewe und Elisabeth Nolte, Synthese der Homochinasäure und des β-Chino-äthylamins. (Mit 1 Figur im Text) 1

Hans Lettré und Wilhelm Riemenschneider, Über vielwertige quartäre Ammoniumverbindungen 18

Walter Hückel und Hans Schultze, Die beiden stereoisomeren Isocamphanole 32

Josef Goubeau und Karl Ernst Lücke, Über die Methylester der Mono- und Difluorborsäure. (Mit 7 Figuren im Text) 37

Hans Brockmann, Erhard Weber und Gottfried Pampus, Protofagopyrin und Fagopyrin, die photodynamisch wirksamen Farbstoffe des Buchweizens (Fagopyrum esculentum). (Mit 2 Figuren im Text) 53

Otto Westphal und Hans Schmidt, N-Acetylglucosamin als determinante Gruppe in künstlichen Antigenen 84

Fritz Michael, Zbigniew Krzeminski, Wolfgang Himmelmann und Alfred Kühlkamp, Die Kondensation von Thio-säureamiden mit Aminen, Aminosäuren und Proteinen 90

Hans Herloff Inhoffen und Gerhard Leibner, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XXIII. Darstellung des kristallisierten β-C_{19}-Aldehyds. (Mit 2 Figuren im Text) 105

Arthur Lüttringhaus und Wolfgang Cleve, Über Trithione. VI. Mitteilung. Dimethyltrithion. (Mit 2 Figuren im Text.) 112

Adolf Butenandt, Lieselotte Karlson-Poschmann, Gerd Failer, Ulrich Schiedt und Ernst Biekert, Über die Konstitution der Lumisteroide (Mit 7 Figuren im Text) 123

Karl Freudenberg und Julius Geiger, Die Konfiguration des tertiären Kohlenstoffatoms IV. (Mit 1 Figur im Text) 145

Artur Scher, Darstellung und Eigenschaften von Derivaten der N-Vinylcarbaminsäure. (Mit 3 Figuren im Text) 153

Dietrich Jerchel, Hans Fischer und Manfred Kracht, Zur Darstellung der Benzimidazole 162

Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer, Nitroso-acyl-amine und Diazoester VII. Nitroso-caprolactam und seine Reaktionen. (Mit 1 Figur im Text) 174

Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer, Nitroso-acyl-amine und Diazoester VIII. Aliphatische Nitroso-lactame und cyclische Diazo-ester. (Mit 4 Figuren im Text) 197

Stefan Goldschmidt und Manfred Wick, Über Peptid-Synthesen I . . 217

Heinz Schulze und Wolfgang Flaig, Zur Kenntnis der Huminsäuren, IV. Mitteilung. Über die Ringsprengung mehrwertiger Phenole mit Sauerstoff in alkalischem Medium. (Mit 1 Figur im Text) 231

Alphabetisches Autorenregister

Biekert, Ernst, siehe Adolf Butenandt, Lieselotte Karlson-Poschmann, Gerd Failer und Ulrich Schiedt.

Brockmann, Hans, Erhard Weber und Gottfried Pampus, 53.

Butenandt, Adolf, Lieselotte Karlson-Poschmann, Gerd Failer, Ulrich Schiedt und Ernst Biekert, 123.

Cleve, Wolfgang, siehe Arthur Lüttringhaus.

Failer, Gerd, siehe Adolf Butenandt, Lieselotte Karlson-Poschmann, Ulrich Schiedt und Ernst Biekert.

Fischer, Hans, siehe Dietrich Jerchel und Manfred Kracht.

Flaig, Wolfgang, siehe Heinz Schulze.

Freudenberg, Karl und Julius Geiger, 145.

Geiger, Julius, siehe Karl Freudenberg.

Goldschmidt, Stefan und Manfred Wick, 217.

Goubeau, Josef und Karl Ernst Lücke, 37.

Grewe, Rudolf und Elisabeth Nolte, 1.

Himmelmann, Wolfgang, siehe Fritz Micheel, Zbigniew Krzeminski und Alfred Kühlkamp.

Hückel, Walter und Hans Schultze, 32.

Huisgen, Rolf und Josef Reinertshofer, 174, 197.

Inhoffen, Hans Herloff und Gerhard Leibner, 105

Jerchel, Dietrich, Hans Fischer und Manfred Kracht, 162.

Karlson-Poschmann, Lieselotte, siehe Adolf Butenandt, Gerd Failer, Ulrich Schiedt und Ernst Biekert.

Kracht, Manfred, siehe Dietrich Jerchel und Hans Fischer.

Krzeminski, Zbigniew, siehe Fritz Micheel, Wolfgang Himmelmann und Alfred Kühlkamp.

Kühlkamp, Alfred, siehe Fritz Micheel, Zbigniew Krzeminski und Wolfgang Himmelmann.

Leibner, Gerhard, siehe Hans Herloff Inhoffen.

Lettré, Hans und Wilhelm Riemenschneider, 18.

Lücke, Karl Ernst, siehe Josef Goubeau.

Lüttringhaus, Arthur und Wolfgang Cleve, 112.

Micheel, Fritz, Zbigniew Krzeminski, Wolfgang Himmelmann und Alfred Kühlkamp, 90.

Nolte, Elisabeth, siehe Rudolf Grewe.

Pampus, Gottfried, siehe Hans Brockmann und Erhard Weber.

Reinertshofer, Josef, siehe Rolf Huisgen.

Riemenschneider, Wilhelm, siehe Hans Lettré.

Schiedt, Ulrich, siehe Adolf Butenandt, Lieselotte Karlson-Poschmann, Gerd Failer und Ernst Biekert.

Schmidt, Hans, siehe Otto Westphal.

Schultze, Hans, siehe Walter Hückel.

Schulze, Heinz und Wolfgang Flaig, 231.

Seher, Artur, 153.

Weber, Erhard, siehe Hans Brockmann und Gottfried Pampus.

Westphal, Otto und Hans Schmidt, 84.

Wick, Manfred, siehe Stefan Goldschmidt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 575 · HEFT 1/2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 575 · Heft 1/2 · Seiten 1–144

Inhalt

Rudolf Grewe und Elisabeth Nolte, Synthese der Homochinasäure und des β-Chino-äthylamins. (Mit 1 Figur im Text) 1
Hans Lettré und Wilhelm Riemenschneider, Über vielwertige quartäre Ammoniumverbindungen 18
Walter Hückel und Hans Schultze, Die beiden stereoisomeren Isocamphanole 32
Josef Goubeau und Karl Ernst Lücke, Über die Methylester der Mono- und Difluorborsäure. (Mit 7 Figuren im Text) 37
Hans Brockmann, Erhard Weber und Gottfried Pampus, Protofagopyrin und Fagopyrin, die photodynamisch wirksamen Farbstoffe des Buchweizens (Fagopyrum esculentum). (Mit 2 Figuren im Text) 53
Otto Westphal und Hans Schmidt, N-Acetylglucosamin als determinante Gruppe in künstlichen Antigenen 84
Fritz Micheel, Zbigniew Krzeminski, Wolfgang Himmelmann und Alfred Kühlkamp, Die Kondensation von Thio-säureamiden mit Aminen, Aminosäuren und Proteinen 90
Hans Herloff Inhoffen und Gerhard Leibner, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XXIII. Darstellung des kristallisierten β-C_{19}-Aldehyds. (Mit 2 Figuren im Text) 105
Arthur Lüttringhaus und Wolfgang Cleve, Über Trithione. VI. Mitteilung. Dimethyltrithion. (Mit 2 Figuren im Text.) 112
Adolf Butenandt, Lieselotte Karlson-Poschmann, Gerd Failer, Ulrich Schiedt und Ernst Biekert, Über die Konstitution der Lumisteroide (Mit 7 Figuren im Text) 123

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 24. Dezember 1951

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

575. Band

Die Abhandlungen dieses Heftes sind Herrn Prof. Dr. Adolf Windaus zum 75. Geburtstag (25. Dezember 1951) von Schülern und Mitarbeitern gewidmet

Synthese der Homochinasäure und des β-Chino-äthylamins

Von *Rudolf Grewe* und *Elisabeth Nolte*

(Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Kiel)

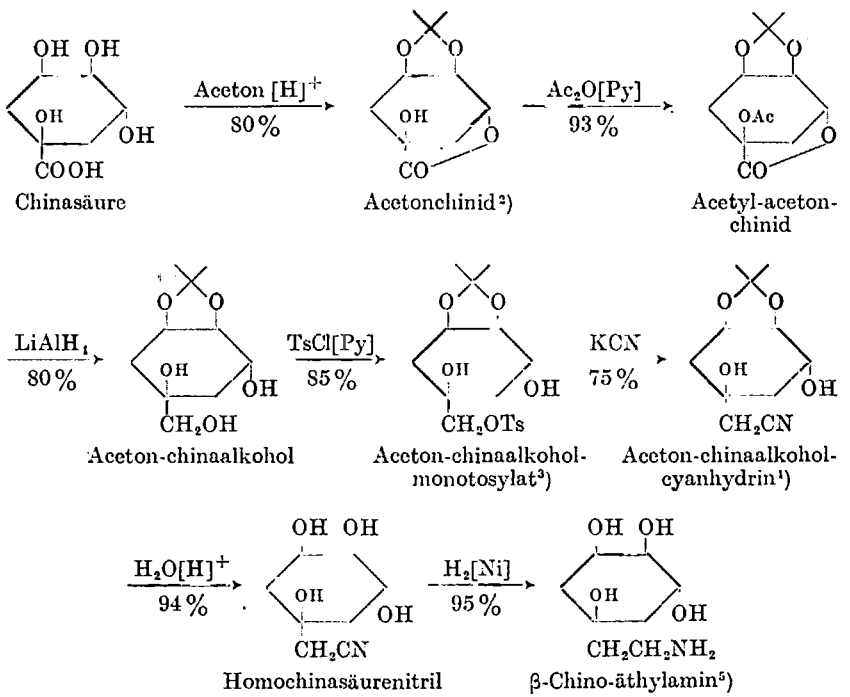
(Eingelaufen am 29. Oktober 1951)

Eine vor fast 120 Jahren in dieser Zeitschrift[1]) erschienene Arbeit beginnt mit den Worten: „Obgleich die Chinasäure seit ziemlich langer Zeit als eigentümliche Säure erkannt ist, so ist sie doch bis zu den letztvergangenen Jahren nur sehr wenig studiert worden." Auch heute noch kann man die Chinasäure wegen ihres ungewöhnlichen Strukturbildes als eine eigentümliche Säure bezeichnen, die ein eingehendes Studium verdient. Einerseits in ihrem Verhalten an die Inosite und die Carbonsäuren der Zuckerreihe erinnernd, andererseits den natürlichen Phenolcarbonsäuren nahestehend, in welche sie auch leicht durch Wasserabspaltung und Aromatisierung übergeht, nimmt die Chinasäure unter den Naturstoffen eine bemerkenswerte Zwischenstellung ein. Trotzdem hat sie in den letzten 20 Jahren seit dem Abschluß der Konstitutionsermittlung kaum noch Beachtung gefunden; irgendwelche Synthesen mit Chinasäure sind bisher nicht ausgeführt worden.

Die weitere Erforschung der Chinasäure und ihrer Funktionen, die sie möglicherweise in der Natur ausübt, stellt uns vor verschiedene neue synthetische Probleme. Wir haben uns zunächst die Aufgabe gestellt, die Chinasäure am Ende der Carboxylgruppe zu verlängern, ohne dabei den übrigen Teil des Moleküls und dessen charakteristische Asymmetrie in Mitleidenschaft zu ziehen; insbesondere sollte die Umwandlung der Carboxylgruppe in eine Äthylamin-Seitenkette erreicht werden. Man müßte auf diese Weise zu optisch aktiven Basen von bisher nicht bekanntem Typus kommen.

[1]) M. S. Bamp, A. **6**, 1 (1833).

Nach ersten Versuchen in dieser Richtung hat es sich bald herausgestellt, daß die Verwirklichung dieses Planes auf erhebliche Schwierigkeiten stößt. Diese Schwierigkeiten sind im Bau der Chinasäure und im Verhalten ihrer Hydroxylgruppen begründet, wodurch den üblichen synthetischen Reaktionen an der Carboxylgruppe die gleichen Hindernisse entgegenstehen, denen man in der Chemie der Carbonsäuren der Zuckerreihe begegnet und die auch dort noch nicht befriedigend überwunden sind. Darüber hinaus verlangen einige für das Molekül der Chinasäure typische Eigenarten eine besondere Berücksichtigung: Einerseits bildet die Chinasäure leicht ein sehr beständiges Lacton (Chinid), andererseits hat



[2]) Der Verschluß der beiden *cis*-ständigen Hydroxylgruppen durch den Isopropyliden-Rest ist hier und in den folgenden Formeln durch zwei sich kreuzende Striche vereinfacht wiedergegeben.

[3]) Mit Ts (Tosyl) ist das Radikal der p-Toluolsulfonsäure p-CH_3-C_6H_4-SO_2 bezeichnet.

[4]) In Analogie zu den Halogenhydrinen kann diese Verbindung als Reaktionsprodukt der Blausäure mit einem mehrwertigen Alkohol und damit als Cyanhydrin aufgefaßt werden.

[5]) Da eine rationelle Nomenklatur für asymmetrische Ringverbindungen noch nicht eingeführt ist, muß man sich vorläufig zur Bezeichnung des Tetraoxycyclohexyl-Restes eines Trivialnamens bedienen.

der 6-Ring die Tendenz, unter Abspaltung von 3 Molekülen Wasser in den aromatischen Bindungszustand überzugehen.

Die gestellte Aufgabe hat sich jedoch als lösbar erwiesen, wenn man den Weg über den Chinaalkohol einschlägt. Zu diesem Zwecke wird die Carboxylgruppe der Chinasäure mit Lithiumaluminiumhydrid zur primären Alkoholgruppe reduziert, nachdem das Ausgangsmaterial zuvor nach bekannten Verfahren durch Lactonisierung und Verschluß der noch freien Hydroxylgruppen in eine zur Reduktion geeignete Form übergeführt worden ist. Man erhält so in drei glatt verlaufenden Stufen den neuen, schön kristallisierten Aceton-chinaalkohol.

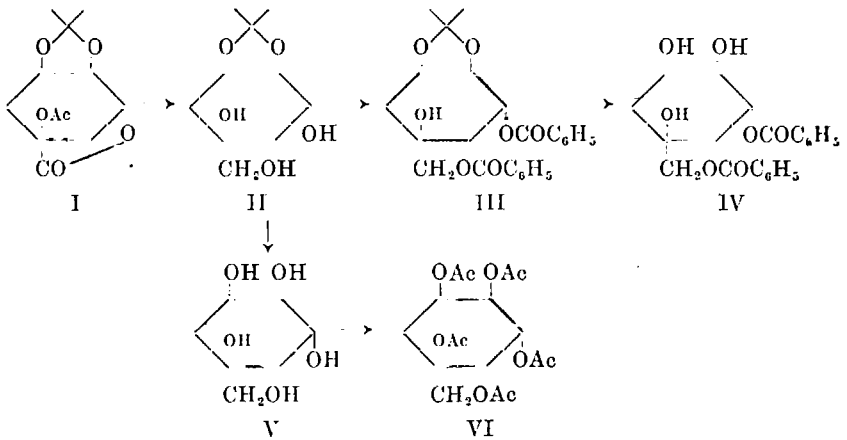
Der Aceton-chinaalkohol enthält gleichzeitig eine freie tertiäre, eine sekundäre und eine primäre Alkoholgruppe. Die letztere läßt sich selektiv durch eine Cyangruppe ersetzen. Voraussetzung für das Gelingen dieses Umsatzes ist die Eigenschaft des Chinaalkohols, unter bestimmten Bedingungen an der primären Alkoholgruppe mit Tosylchlorid partiell veresterbar zu sein, ferner die unseres Wissens bisher nicht beachtete Leichtigkeit, mit der primäre Tosylate bereits unter sehr milden Bedingungen mit Kaliumcyanid reagieren können. Auf diese Weise erhält man auf dem Wege über das Aceton-chinaalkohol-monotosylat das entsprechende Cyanhydrin in einer Ausbeute von 64% der Theorie, bezogen auf Aceton-chinaalkohol. Beim Erwärmen des Cyanhydrins mit verd. Säuren wird Aceton abgespalten, und es resultiert das Homochinasäurenitril. Dieses läßt sich auf einem Umwege, der weiter unten näher beschrieben wird, zur Homochinasäure verseifen. Das Homochinasäurenitril liefert andererseits bei der katalytischen Hydrierung direkt das gesuchte β-Chino-äthylamin.

Jeder der oben aufgeführten neuen Stoffe ist durch zahlreiche Derivate charakterisiert. Ferner ist der Beweis erbracht worden, daß die beschriebenen Reaktionen in der erwarteten Richtung ohne Umlagerungen und ohne Veränderungen des Kohlenstoffgerüstes verlaufen. Die aus diesen Gründen unternommenen Einzelversuche weichen teilweise vom geraden Wege der Synthese ab und sind deshalb in den nachfolgenden Abschnitten gesondert zusammengestellt.

I. Chinaalkohol

Aceton-chinaalkohol II ist am besten durch Reduktion des Acetyl-acetonchinids I mit $LiAlH_4$ darstellbar. Dabei wird die Acetylgruppe abgespalten. Auch das Acetonchinid (I, H an Stelle von Ac) ist zur Reduktion brauchbar, doch sind die Ausbeuten schlechter, so daß sich der kleine Umweg über die Acetylverbindung präparativ lohnt. Es ist nicht möglich, Chinasäure direkt zu reduzieren, weil die Chinasäure in Äther und anderen organischen Lösungsmitteln unlöslich ist.

Der Aceton-chinaalkohol II kristallisiert in derben Blöcken, die sich leicht reinigen lassen. Bei der Benzoylierung liefert er nahezu quantitativ die Verbindung III, die durch Einwirkung von



I II III IV V VI

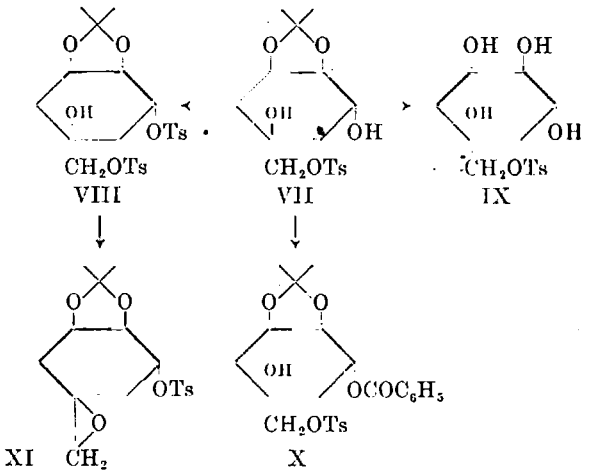
verd. Säuren Aceton abspaltet und in den Dibenzoylchinaalkohol IV übergeht. Auch der Aceton-chinaalkohol II spaltet mit Säuren leicht und quantitativ Aceton ab. Auf diese Weise erhält man den öligen Chinaalkohol V, der ein charakteristisches kristallines Pentaacetat liefert, wenn man ihn mit Essigsäureanhydrid und Chlorzink erhitzt. Diese Reaktionen zeigen, daß der Chinaalkohol wie erwartet vier leicht veresterbare und eine schwer veresterbare Hydroxylgruppe enthält.

Der Chinaalkohol ist optisch aktiv; er und alle seine Derivate drehen ebenso wie die Chinasäure nach links.

II. Tosyl- und Mesyl-ester

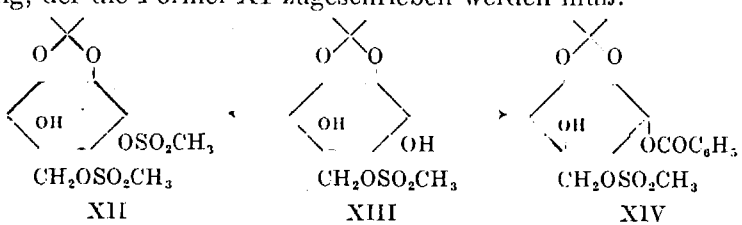
Wenn man den Aceton-chinaalkohol II sehr vorsichtig bei tiefer Temperatur mit p-Toluolsulfochlorid behandelt, so erhält man als Hauptprodukt das ölige Monotosylat VII. Im Versuchsteil ist eine sehr einfache Apparatur beschrieben, welche die Tosylierung bei tiefen Temperaturen unter völligem Ausschluß der Luftfeuchtigkeit bequem gestattet. Es werden dabei alle besonders bei kleinen Substanzmengen gefährlichen Vorrichtungen zum Eintropfen oder Rühren vermieden, indem man die Komponenten in einem geschlossenen System einzelner Kölbchen extrem tief vorkühlt, dann bei etwa -40^0 mischt und schließlich allmählich auf die zur Reaktion erforderliche Mindesttemperatur von -20^0 kommen läßt. Auf diese Weise ist eine im präparativen Umfange brauchbare partielle Tosylierung der primären Alkoholgruppe möglich. Indessen ist der Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten von

sekundärer und primärer Hydroxylgruppe immer noch nicht groß genug, um die gleichzeitige Bildung kleiner Mengen Ditosylats VIII ganz auszuschließen.



Die Reinigung des öligen und nicht destillierbaren Tosylat-Gemisches ist sehr schwierig, doch lassen sich zahlreiche kristallisierte Derivate des Monotosylats herstellen, die von den gleichzeitig entstehenden Abkömmlingen des Ditosylats leicht abgetrennt werden können. Verestert man das Monotosylat VII oder den Aceton-chinaalkohol mit überschüssigem p-Toluolsulfochlorid in Pyridin, so erhält man das reine kristallisierte Ditosylat VIII. Die letzte, im Molekül noch vorhandene Hydroxylgruppe läßt sich mit überschüssigem p-Toluolsulfochlorid nicht mehr zur Reaktion bringen.

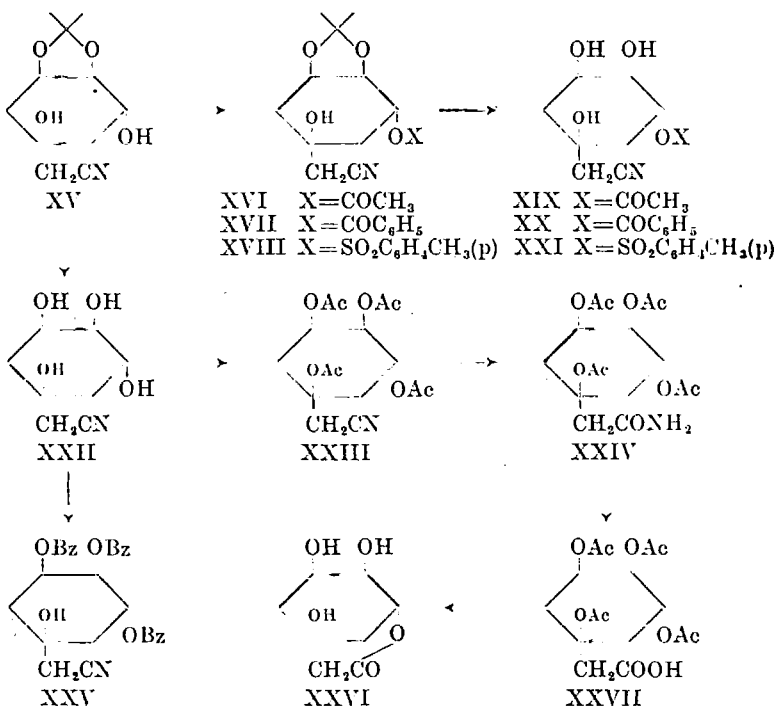
Das ölige Monotosylat VII geht beim Behandeln mit verd. Säuren unter Abspaltung von Aceton in den kristallinen Tosylchinaalkohol IX über. Es liefert ferner eine charakteristische kristalline Benzoylverbindung X. Wenn man andererseits das Ditosylat mit Natriummethylat behandelt, so tritt erwartungsgemäß auch die tertiäre Hydroxylgruppe in Reaktion, und es entsteht unter Abspaltung von Toluolsulfonsäure eine Anhydroverbindung, der die Formel XI zugeschrieben werden muß.



Ähnliche Verbindungen lassen sich herstellen, wenn man den Aceton-chinaalkohol mit Methansulfochlorid (Mesylchlorid) in Pyridin behandelt. Je nach der Menge des angewandten Mesylchlorids erhält man ein kristallines Dimesylat XII oder ein öliges Monomesylat XIII. Das Monomesylat liefert eine charakteristische kristalline Benzoylverbindung XIV. Die Mesylate haben ungefähr die gleichen Eigenschaften wie die Tosylate, sie kristallisieren aber nicht so gut. Auch lassen die Ausbeuten zu wünschen übrig, so daß wir auf eine weitere eingehende Untersuchung verzichtet haben.

III. Homochinasäure

Das ölige Monotosylat VII spaltet, in alkoholischer Lösung mit Kaliumcyanid geschüttelt, Kaliumtosylat ab, wobei allmählich die ganze Flüssigkeit zu einem Brei erstarrt. Gelöst bleibt eine stickstoffhaltige Verbindung, die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels kristallin erhalten wird und die auf Grund ihrer weiter unten aufgezählten chemischen Eigenschaften die Formel XV haben muß. Sie liefert beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid oder Tosylchlorid in Pyridinlösung die Monoester XVI, XVII bzw. XVIII, die beim Behandeln mit verd. Säuren Aceton abspalten und in die Verbindungen XIX, XX bzw. XXI übergehen. Das Monobenzoat XVII ist, unabhängig vom vorstehend beschriebenen Wege, auch durch Umsatz des Mesylates XIV mit



Kaliumcyanid darstellbar. Damit ist bewiesen, daß die Mesylate den gleichen Bau besitzen wie die Tosylate und auch in gleicher Weise zur Cyanhydrin-Bildung befähigt sind. Alle diese Derivate sind kristallin; ihre Zusammensetzung spricht dafür, daß das Cyanhydrin XV nur *eine* reaktionsfähige Hydroxylgruppe besitzt.

Ebenso wie das Aceton-chinaalkohol-monotosylat reagiert auch das im vorigen Abschnitt beschriebene Ditosylat VIII mit Kaliumcyanid. Es wird jedoch nur *ein* Mol Kaliumtosylat abgespalten, auch wenn man das Kaliumcyanid im Überschuß anwendet. Die entstehende stickstoff- und schwefelhaltige Verbindung ist identisch mit dem bereits beschriebenen Tosylester XVIII. Diese beiden Reaktionswege sprechen dafür, daß die primäre Tosylgruppe in der Seitenkette des Ditosylats VIII mit Kaliumcyanid reagiert hat und nicht die sekundäre Tosylgruppe am Ring und daß somit die Nitrilgruppe in der Seitenkette steht.

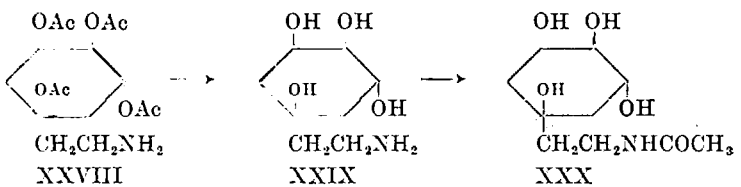
Bei keinem der bisher beschriebenen Cyanhydrine hat sich, wie es die Formeln verlangen, eine ringständige tertiäre Hydroxylgruppe zu erkennen gegeben. Der Nachweis kann jedoch erbracht werden, wenn man das Cyanhydrin XV durch Erwärmen mit Säuren in das Homochinasäurenitril XXII überführt. Auch diese Verbindung ist kristallin. Sie liefert mit überschüssigem Benzoylchlorid in Pyridin ein Tribenzoat XXV, dagegen führt die energische Veresterung mit Essigsäureanhydrid und Chlorzink in der Siedehitze fast quantitativ zu einer Tetraacetylverbindung XXIII. Damit ist gezeigt, daß bei der Eliminierung des Tosylrestes durch Kaliumcyanid die benachbarte tertiäre Hydroxylgruppe nicht in Mitleidenschaft gezogen wird.

Das Homochinasäurenitril XXII wird durch verd. Alkali in der Wärme weitgehend zersetzt. Die beabsichtigte Umwandlung der Nitrilgruppe in eine Carboxylgruppe läßt sich aber auf dem Umwege über die Tetraacetylverbindung XXIII erreichen. Diese liefert mit Bromwasserstoff-Eisessig-Gemisch das Amid XXIV (72%), welches mit flüssigem Distickstofftrioxyd in die entsprechende acetylierte Säure XXVII (84%) und anschließend nach Verseifung mit methanolischem Alkali in der Kälte in Homochinasäure-δ-lacton XXVI (81%) übergeht. Die Zwischenprodukte dieser Umwandlungsreihe sind sämtlich kristallin, allein das Lacton XXVI ist bisher ölig geblieben.

IV. β-Chino-äthylamin

Die katalytische Hydrierung des Homochinasäurenitrils und seiner Derivate zu den entsprechenden primären Aminen ist an bestimmte konstitutionelle Voraussetzungen geknüpft und stark von den experimentellen Bedingungen abhängig. So erweist sich von allen im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Nitrilen

nur das Tetraacetyl-homochinasäurenitril XXIII als mit Platin-Katalysator hydrierbar, und zwar merkwürdigerweise nur mit 80-proc. Essigsäure als Lösungsmittel. In reinem Eisessig, mit oder ohne Zusatz von Chlorwasserstoff, oder in Methanol als Lösungsmittel ist die Wasserstoffaufnahme sehr unvollkommen oder unterbleibt teilweise ganz. In 80-proc. Essigsäure erzielt man dagegen mit Sicherheit eine Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff; das Reaktionsprodukt XXVIII ist in Form des kristallisierten Hydrochlorids in sehr guter Ausbeute isolierbar. Erhitzt man diese Tetraacetylverbindung mit verd. Natronlauge, so erhält man das freie β-Chino-äthylamin XXIX. Diese Base müßte auch aus dem Homochinasäurenitril XXII durch Hydrierung direkt darstellbar sein, doch nimmt die letztere Verbindung mit Platin als Katalysator, selbst in saurer Lösung, keine Spur Wasserstoff auf. Es scheint, als ob die Reaktionsfähigkeit der Nitrilgruppe durch die freie tertiäre Hydroxylgruppe beeinträchtigt würde. Bei der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Verseifung der Nitrilgruppe wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Es ist in diesem Zusammenhange ferner bemerkenswert, daß man das Acetonhomochinasäurenitril XV mit Lithium-aluminiumhydrid unter den üblichen Bedingungen nicht reduzieren kann.

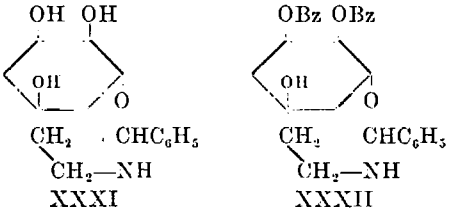


XXVIII XXIX XXX

Indessen ist die freie Base XXIX direkt aus dem Homochinasäurenitril erhältlich, wenn man die Hydrierung bei höherer Temperatur und unter hohem Wasserstoffdruck mit Raney-Nickel als Katalysator ausführt. Nimmt man konz. wässeriges Ammoniak als Lösungsmittel, welches die Tendenz zur Bildung sekundärer Basen unterdrückt, so beträgt die Ausbeute an gesuchtem Amin etwa 95% der Theorie. Damit werden die Äthylamin-Derivate der Chinasäure-Reihe zu präparativ bequem zugänglichen Substanzen.

Das β-Chino-äthylamin XXIX ist eine ölige, stark basische Substanz, die ein kristallines, nur schwach hygroskopisches Hydrochlorid liefert. Seine Charakterisierung erfolgt vorteilhaft als N-Acetylverbindung; die hierzu erforderliche partielle, auf die Aminogruppe beschränkte Acetylierung läßt sich durch Zugabe von Essigsäureanhydrid zu einer eiskalten Lösung der Base in Methanol in quantitativer Ausbeute erreichen. Die gleiche neutrale Monoacetylverbindung wird auch erhalten, wenn man das basische

Tetraacetat XXVIII mit verd. Barytlauge erwärmt. Bei dieser Reaktion findet außer einer Verseifung, wie vorauszusehen ist, eine Acylwanderung an den Stickstoff statt.



XXXI XXXII

Wenn man das β-Chino-äthylamin XXIX in alkoholischer Lösung mit Benzaldehyd behandelt, so entsteht in glatter Reaktion eine kristallisierte Benzyliden-Verbindung, der man die Formel XXXI zuerteilen muß. Die neue Verbindung spaltet mit verd. Säuren schon in der Kälte Benzaldehyd ab. Sie ist katalytisch nicht hydrierbar, abgesehen von einer langsamen Wasserstoffaufnahme durch den Benzolkern. Der Benzyliden-Rest kann also nicht nach Art einer Schiffschen Base an die primäre Aminogruppe, sondern muß ringförmig unter Beteiligung einer der Hydroxylgruppen gebunden sein. Auf der anderen Seite ist auch die Aminogruppe an der Ringbildung beteiligt, denn das N-Acetyl-β-chino-äthylamin XXX ist — unter analogen Versuchsbedingungen — zu einer Verbindung mit Benzaldehyd nicht befähigt. In der neuen Benzyliden-Verbindung kann somit der Benzaldehyd nicht acetalartig zwischen den beiden *cis*-ständigen, sekundären Hydroxylgruppen stehen. Auch die tertiäre Hydroxylgruppe ist nicht in Reaktion getreten, denn würde der neue Ring auf dieses Sauerstoffatom übergreifen, so blieben 3 sekundäre Hydroxylgruppen frei, und es müßte bei der nachfolgenden Benzoylierung ein Tribenzoat entstehen. Das Experiment liefert jedoch nur ein kristallisiertes Dibenzoat XXXII. Aus diesen Gründen bleibt als zweite Haftstelle des neuen Hetero-Ringes nur eine der drei sekundären Hydroxylgruppen übrig. Man sieht am Stuart-Modell, daß diese Funktion nur von der zur Äthylamin-Seitenkette *cis*-ständigen Hydroxylgruppe ausgeübt werden kann, entsprechend der Formulierung XXXI, die damit alle Eigenschaften der neuen Benzyliden-Verbindung am besten zum Ausdruck bringt.

Ein Abbau des β-Chino-äthylamins XXIX zum aromatischen Grundkörper beschließt die vorliegende Untersuchungsreihe. Das beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure entstehende β-*Phenyl-äthylamin* läßt sich leicht als solches identifizieren. Damit erfährt das für die Homochinosäure-Derivate und deren basische Abkömmlinge bereits begründete Kohlenstoffgerüst eine unabhängige und eindeutige Stütze.

Beschreibung der Versuche

Acetonchinid[6]). Eine Lösung von 16 g Chlorwasserstoff in 1600 ccm trockenem Aceton wird mit 80 g maschinell gepulverter und gesiebter Chinasäure versetzt und drei Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Man filtriert von der ungelöst gebliebenen Chinasäure (10—20 g) ab, schüttelt das Filtrat längere Zeit mit etwa 100 g neutralem Bleicarbonat, filtriert und dampft die Lösung i. V. ein. Der Rückstand wird in etwa 300 ccm heißem Essigester gelöst und mit der gleichen bis doppelten Menge Petroläther versetzt. Beim Anreiben scheidet sich das Acetonchinid in feinen Nadeln vom Schmp. 135—140° aus. Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich noch ein weiterer Anteil Acetonchinid erhalten. Die Rohausbeute beträgt etwa 80% d. Th., bezogen auf die in Lösung gegangene Chinasäure.

Zur Reinigung des Acetonchinids kann man mit Chloroform behandeln, vom Ungelösten (Chinid) abfiltrieren, abdampfen und aus Essigester-Petroläther umkristallisieren: Schmp. 141°. Die Verluste bei dieser Reinigungsoperation sind so gering, daß sich die oben angegebene Ausbeute praktisch nicht verringert.

Acetyl-acetonchinid (I)[7]). In eine Mischung von 50 ccm frisch dest. Essigsäureanhydrid und 75 ccm Pyridin werden 50 g rohes Acetonchinid eingetragen. Nach dem Stehen über Nacht gießt man langsam und unter heftigem Rühren in etwa 600—800 ccm Wasser ein. Dabei scheidet sich das Acetyl-acetonchinid als farbloses Kristallisat aus, das nach 1—2stündigem Stehen abgesaugt wird. Man wäscht mit Wasser nach, bis der Geruch nach Pyridin verschwunden ist, und trocknet im Exsikkator. Die Ausbeute beträgt 51 g = 85% d. Th. Geht man von gereinigtem Acetonchinid aus, so erhöht sie sich auf 93% d. Th.

Aceton-chinaalkohol (II)

a) *Aus Acetonchinid.* In einem 1,5 l Rundkolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehen ist, werden 12 g $LiAlH_4$ mit 800 ccm Äther 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. In die auf 0° abgekühlte, trübe Lösung wird unter Rühren eine Lösung von 32,6 g Acetonchinid in 300 ccm Dioxan langsam eingetropft. Nachdem man anschließend noch 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt hat, wird unter Eiskühlung mit so wenig Wasser zersetzt, daß sich der Niederschlag zusammenballt und man den größten Teil des Äthers abdekantieren kann. Man versetzt die zurückbleibende Mischung mit etwa 1 l Wasser, überführt in einen Scheidetrichter und trennt den restlichen Äther ab. Die wässerige, durch Aluminiumhydroxyd getrübte Lösung wird durch ein großes weiches Faltenfilter filtriert, durch Einleiten von CO_2 neutralisiert pH = 7), vom ausgefallenen Li_2CO_3 befreit und schließlich i. V. zur Trockne gedampft. Man erhält 28,0 g eines dunklen Öles, das beim Durchreiben kristallinisch erstarrt und durch Umkristallisieren aus Essigester gereinigt wird. Die Ausbeute beträgt 14,7 g = 44% d. Th.

b) *Aus Acetyl-acetonchinid.* 14 g fein gepulvertes $LiAlH_4$ werden mit 500 ccm abs. Äther unter Rühren 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die trübe Flüssigkeit in einen Standzylinder übergeführt und darin über Nacht stehen gelassen. Während dieser Zeit sinkt alles Ungelöste zu Boden, und man erhält eine klare ätherische $LiAlH_4$-Lösung, welche in einen 2 l fassenden, mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen Kolben umgegossen wird. Im Verlauf von 1 Stunde tropft man bei Zimmertemperatur eine Lösung von 30 g Acetyl-acetonchinid in 500 ccm abs. Äther ein. Darauf wird noch 3 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschließend wird unter Eiskühlung mit 200 ccm Wasser, zunächst tropfenweise, versetzt. Man überführt den Kolbeninhalt, ohne umzuschütteln, in einen Scheidetrichter, trennt die wässerige Schicht ab und schüttelt die Ätherlösung noch 4—5 mal mit je 100 ccm

[6]) H. O. L. Fischer, Ber. **54**, 780 (1921).
[7]) K. Josephson, Ber. **61**, 916 (1928).

Wasser aus, bis sie vollständig klar geworden ist. Man filtriert den trüben, wässerigen Extrakt durch ein großes, weiches Faltenfilter, stellt das Filtrat durch Einleiten von CO_2 neutral, filtriert nochmals und dampft die wässerige Lösung i. V. zur Trockne. Der Rückstand wird mit wasserfreiem Methanol ausgezogen. Der Extrakt hinterläßt beim Abdampfen i. V. ein dickes Öl, das beim Anreiben kristallisiert. Es wird aus Essigester umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 20 g = 80% d. Th.

Der nach beiden Methoden gewonnene Aceton-chinaalkohol schmilzt unscharf zwischen 115—117°, $[\alpha]_D^{25} = -51°$ (Alkohol, c = 1)

$C_{10}H_{18}O_5$ (218,2)	Ber.	C 55,03	H 8,31
	Gef.	» 55,22	» 8,13

Dibenzoyl-aceton-chinaalkohol (III). 0,5 g Aceton-chinaalkohol werden in 7 ccm Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 0,7 ccm Benzoylchlorid versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich Pyridin-hydrochlorid ab. Man läßt 2 Stunden bei 0°, dann 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, versetzt mit Wasser und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Die ätherische Lösung wird nacheinander mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt, wobei das Reaktionsprodukt teilweise auskristallisiert. Die vollständige Kristallisation wird durch Zugabe von Petroläther erreicht. 0,9 g, Schmp. 119°. Zur Analyse wird aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 122°, $[\alpha]_D^{25} = -52°$ (Alkohol, c = 4,5).

$C_{24}H_{26}O_7$ (426,4)	Ber.	C 67,59	H 6,15
	Gef.	» 67,82	» 6,08

Dibenzoyl-chinaalkohol (IV). 200 mg Dibenzoyl-aceton-chinaalkohol werden mit 2,5 ccm 80-proz. Essigsäure 1 Stunde lang auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abdampfen der Essigsäure i. V. und Versetzen des Rückstandes mit abs. Methanol kristallisiert das Reaktionsprodukt in fast quantitativer Ausbeute aus. Schmp. 188° (aus Essigester), $[\alpha]_D^{23} = -43°$ (Alkohol, c = 1,5).

$C_{21}H_{22}O_7$ (386,4)	Ber.	C 65,28	H 5,74
	Gef.	» 65,14	» 5,43

Chinaalkohol (V)

3,0 g Aceton-chinaalkohol werden mit 30 ccm 80-proz. Essigsäure 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel durch Eindampfen i. V. entfernt: 2,3 g Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen ist. $[\alpha]_D^{25} = -45°$ (Alkohol, c = 3).

Pentaacetyl-chinaalkohol (VI). 350 mg Chinaalkohol. 4 ccm Essigsäureanhydrid und eine Spur $ZnCl_2$ werden 2 Minuten lang im Ölbad auf 145° erhitzt. Das Essigsäureanhydrid wird zum größten Teil i. V. verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und kurze Zeit aufgekocht. Beim Abkühlen scheidet sich der Pentaacetyl-chinaalkohol kristallin ab. Man kristallisiert aus Benzol-Petroläther um. Schmp. 105°, $[\alpha]_D^{25} = -22°$ (Alkohol, c = 1). Die Ausbeute beträgt 64% d. Th.

$C_{17}H_{24}O_{10}$ (388,4)	Ber.	C 52,57	H 6,23
	Gef.	» 53,12	» 6,09

Tosyl-aceton-chinaalkohol (VII). Man nimmt das Reaktionsgefäß C ab (vgl. nebenstehende Apparatur), verschließt es mit einem Schliffstopfen und kühlt es durch Einstellen in ein Dewar-Gefäß auf etwa —40° vor (Kühlmittel Aceton-Trockeneis). Im Schenkel A werden 10 g fein gepulverter und getrockneter Aceton-chinaalkohol in 50 ccm abs. Pyridin, im Schenkel B 8,8 g reines

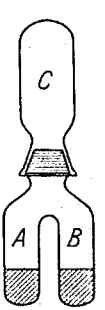


Fig. 1

gepulvertes p-Toluolsulfochlorid in 50 ccm Chloroform aufgelöst, worauf man das Doppelgefäß mit einer Schliffkappe verschließt und ebenfalls auf etwa — 40° vorkühlt. Die schlanke Form der Kolben A, B und C gestattet es, daß sie in *einem* Dewar-Gefäß gleichzeitig nebeneinander Platz haben. Wenn nach einiger Zeit die erwünschte Abkühlung erreicht ist, werden die Gefäße aus dem Kühlbad herausgenommen und nach Entfernung der Stopfen in der abgebildeten Weise rasch zusammengesetzt. Man dreht dann A, B nach oben, so daß die Reaktionspartner in C zusammenlaufen. Gleichzeitig taucht man C wieder in das Kühlbad, entfernt das ausgeleerte Doppelgefäß A, B und setzt einen bereitgehaltenen Stopfen auf.

Man läßt nun die Temperatur der Kühlflüssigkeit langsam auf — 20° ansteigen, bewahrt das Reaktionsgemisch 3 Tage bei — 20° auf, verdünnt die Lösung mit Chloroform, wäscht anschließend nacheinander mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser aus und trocknet über Na_2SO_4. Nach dem Verdampfen des Chloroforms i. V. erhält man 16,3 g Rohprodukt in Form eines farblosen, durchsichtigen Öles.

Tosyl-chinaalkohol (IX). Bei der Behandlung des vorstehenden Monotosylats mit Säuren entsteht ein in Chloroform unlösliches Produkt, das aus Methanol-Äther umkristallisiert den Schmp. 131—136° zeigt, $[\alpha]_D^{25} = -21°$ (Alkohol, c = 3,5).

$C_{11}H_{20}O_7S$ (332,4)	Ber.	C 50,59	H 6,07 S 9,65
	Gef.	» 50,85	» 6,09 » 9,55

Ditosyl-aceton-chinaalkohol (VIII)

a) 3,5 g Aceton-chinaalkohol werden in 15 ccm Pyridin gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von 8,5 g Tosylchlorid in 20 ccm Pyridin tropfenweise versetzt. Man läßt 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Der Chloroformextrakt wird mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. V. abgedampft. Beim Umkristallisieren aus Chloroform-Äther-Petroläther erhält man weiche, filzige Nadeln, die bei 137° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 7,1 g = 85% d. Th.

b) 1,18 g Monotosyl-aceton-chinaalkohol (Rohprodukt) werden in 10 ccm Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Dann versetzt man mit einer auf 0° vorgekühlten Lösung von 650 mg Tosylchlorid (1,1 Mol) in 5 ccm Chloroform und bewahrt die Mischung 12 Stunden bei 0° und 7 Stunden bei Zimmertemperatur auf. Man verdünnt mit Chloroform und arbeitet wie unter a) beschrieben auf. Schmp. 135—137°, $[\alpha]_D^{25} = -84°$ (Chloroform, c = 4).

$C_{21}H_{30}O_9S_2$ (526,6)	Ber.	C 54,74	H 5,74
	Gef.	» 55,09	» 5,82

Benzoyl-tosyl-aceton-chinaalkohol (X). 280 mg Tosyl-aceton-chinaalkohol (Rohprodukt) werden in 3 ccm Pyridin gelöst und 0,12 ccm Benzoylchlorid unter Eiskühlung eingetropft. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterbleibende Öl erstarrt beim Durchreiben mit Äther kristallin. Man kristallisiert aus Chloroform-Äther-Petroläther um. Schmp. 126—128°. Die Ausbeute beträgt 70% d. Th.

$C_{21}H_{28}O_8S$ (476,5)	Ber.	C 60,49	H 5,92
	Gef.	» 60,48	» 5,81

Tosyl-aceton-anhydro-chinaalkohol (XI). 1,0 g Ditosyl-aceton-chinaalkohol wird in 10 ccm Chloroform gelöst und bei 0° mit 5 ccm einer vorgekühlten 5-proc

Natriummethylat-Lösung versetzt. Man läßt zunächst 30 Minuten bei 0°, dann 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dabei scheidet sich allmählich p-toluol-sulfonsaures Natrium aus. Man filtriert ab, wäscht das Filtrat so lange mit Wasser aus, bis die Chloroformlösung ganz klar geworden ist, wäscht mit Kalium-hydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und dampft ab. Der kristalline Rückstand (610 mg) wird aus Chloroform-Äther umkristallisiert. Schmp. 136° (Zers.).

$C_{17}H_{22}O_6S$ (354,4)	Ber.	C 57,61	H 6,26
	Gef.	» 57,73	» 6,12.

Dimesyl-aceton-chinaalkohol (XII). 500 mg Aceton-chinaalkohol werden in 7 ccm Pyridin gelöst, in einer Eis-Kochsalz-Mischung abgekühlt und unter Umschütteln mit einer vorgekühlten Lösung von 640 mg Mesylchlorid (2,4 Mol) in 4 ccm Pyridin versetzt. Man läßt 14 Stunden bei 0° stehen, verdünnt mit Chloroform und wäscht die Chloroformlösung mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser aus und trocknet über Na_2SO_4. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterbleibt ein Öl, das nach dem Durchreiben mit Äther kristallisiert. Man kristallisiert aus Methanol-Äther um (370 mg). Schmp. 127—129°.

$C_{12}H_{22}O_9S_2$ (374,4)	Ber.	C 38,49	H 5,92	S 17,13
	Gef.	» 38,94	» 5,67	» 17,03

Mesyl-benzoyl-aceton-chinaalkohol (XIV). 500 mg Aceton-chinaalkohol werden in 5 ccm Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt und 0,18 ccm Mesylchlorid (1 Mol) eingetropft. Nach 16-stündigem Stehen bei 0° verdünnt man mit 5 ccm Pyridin und tropft unter Eiskühlung 0,3 ccm Benzoylchlorid (1,1 Mol) ein. Man läßt die Reaktionslösung weitere 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, verdünnt sie mit Chloroform und wäscht mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Nach dem Verdampfen des Chloroforms erhält man ein Öl, das beim Durchreiben mit Äther kristallisiert. Man kristallisiert aus Äther-Petroläther um (350 mg). Schmp. 134°.

$C_{18}H_{24}O_8S$ (400,43)	Ber.	C 53,99	H 6,04	S 8,01
	Gef.	» 54,03	» 5,92	» 7,79

Aceton-homochinasäurenitril (XV). 16,3 g Tosyl-aceton-chinaalkohol (Rohprodukt) werden in 100 ccm Alkohol gelöst, mit 6 g Kaliumcyanid versetzt und 16 Stunden unter zeitweiligem Umschütteln bei 40° aufbewahrt. Dabei geht das Kaliumcyanid allmählich in Lösung; gleichzeitig beginnt die Bildung von toluolsulfonsaurem Kalium. Nach dem Erkalten erstarrt der gesamte Kolbeninhalt zu einem steifen Brei, der mit Aceton verdünnt und filtriert wird. Das Filtrat wird i. V. zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Chloroform durchgerieben, filtriert und das Filtrat wiederum i. V. eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus einem Gemisch von Benzol-Toluol, dann aus Methanol-Äther-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 111°, $[\alpha]_D^{25} = -44°$ (Alkohol, c = 4). Die Ausbeute beträgt 6,6 g = 64% d. Th., bezogen auf Aceton-chinaalkohol.

$C_{11}H_{17}O_4N$ (227,3)	Ber.	C 58,13	H 7,54	N 6,16
	Gef.	» 58,36	» 7,48	» 6,10

Aus diesem Wert kann man entnehmen, daß die Tosylierung mit etwa 85-proc. Ausbeute, der Umsatz des Monotosylats mit Kaliumcyanid mit 75-proc. Ausbeute verläuft. Auch der weiter unten beschriebene Umsatz des Ditosyl-aceton-chinaalkohols mit Kaliumcyanid liefert eine etwa 75-proc. Ausbeute.

Die Mutterlaugen ergeben nach dem Einengen 730 mg eines schwefelhaltigen Kristallisats, das nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 145—147° schmilzt und keine Schmp.-Depression mit Tosyl-aceton-homochinasäurenitril zeigt. Dieses stammt aus dem Ditosylat VIII, welches dem Ausgangsmaterial in kleiner Menge beigemischt ist.

Der beschriebene Versuch gelingt nicht, wenn man an Stelle des Alkohols als Lösungsmittel Aceton verwendet.

Acetyl-aceton-homochinasäurenitril (XVI). 250 mg Aceton-homochinasäurenitril werden in 5 ccm Pyridin gelöst, mit 0,4 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 2 Tage bei 40° aufbewahrt. Danach wird die Lösung mit Chloroform verdünnt, mit Wasser, verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wird im Hochvakuum (0,05 mm, Badtemperatur 120°) destilliert. Das ölige Destillat kristallisiert langsam durch. Aus Äther-Petroläther bildet es farblose Nadeln vom Schmp. 106°.

Benzoyl-aceton-homochinasäurenitril (XVII)

a) 100 mg Aceton-homochinasäurenitril werden in 1,5 ccm Pyridin gelöst und 0,06 ccm Benzoylchlorid eingetropft. Nach 12stündigem Stehen wird mit Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen. Man wäscht mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser, trocknet über Na_2SO_4, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol-Wasser um. Schmp. 143°.

b) 220 mg Mesyl-benzoyl-aceton-chinaalkohol werden in 5 ccm Alkohol gelöst, mit 100 mg Kaliumcyanid versetzt und 12 Stunden bei 50° aufbewahrt. Man dampft den Alkohol i. V. ab, zieht den Rückstand mit Chloroform aus, filtriert vom ungelösten methansulfonsauren Kalium ab, verdampft das Chloroform i. V. und kristallisiert aus verd. Methanol um. Schmp. 143°, keine Depression mit der unter a) dargestellten Substanz.

$C_{18}H_{21}O_5N$ (331,4) Ber. N 4,25 Gef. N 4,53

Tosyl-aceton-homochinasäurenitril (XVIII)

a) Eine alkoholische Lösung von 860 mg Ditosyl-aceton-chinaalkohol und 160 mg Kaliumcyanid wird 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Es scheidet sich toluolsulfonsaures Kalium aus. Nach dem Erkalten wird mit Aceton verrührt, filtriert, i. V. zur Trockne gedampft, mit Chloroform durchgerieben, vom Ungelösten abfiltriert und abermals zur Trockne gedampft. Man kristallisiert den Rückstand (470 mg) aus Benzol-Petroläther um. Schmp. 150°. Ausbeute 75% d. Th.

b) 0,28 g Aceton-homochinasäurenitril werden in 5 ccm Pyridin gelöst und bei 0° mit einer vorgekühlten Lösung von 250 mg Tosylchlorid in 5 ccm Chloroform versetzt. Nach 2stündigem Stehen bei 0° und weiterem Stehen bei Zimmertemperatur (12 Stunden) wird mit Chloroform verdünnt, mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man verdampft das Chloroform i. V. und kristallisiert den Rückstand aus Benzol-Petroläther um. Schmp. 150°, keine Depression mit der unter a) dargestellten Substanz.

$C_{18}H_{23}O_6NS$ (381,4) Ber. N 3,67 Gef. N 3,62

Acetyl-homochinasäurenitril (XIX). 250 mg Aceton-homochinasäurenitril werden mit 5 ccm Pyridin und 1 ccm Essigsäureanhydrid zunächst 24 Stunden auf 40°, danach ½ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Es wird mit Chloroform verdünnt, dann mit Wasser, verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Aufbewahren im Vakuumexsikkator. Man kristallisiert aus Methanol-Äther um. Schmp. 154°.

$C_{10}H_{15}O_5N$ (229,2)	Ber. C 52,39	H 6,59	N 6,11
	Gef. » 52,42	» 6,50	» 6,02

Benzoyl-homochinasäurenitril (XX). 100 mg Benzoyl-aceton-homochinasäurenitril werden mit 5 ccm 80-proc. Essigsäure 2 Stunden auf 100° erwärmt. Man dampft die Essigsäure i. V. ab, trocknet den Rückstand über NaOH und kristallisiert aus Methanol-Äther-Petroläther um. Schmp. 154°.

$C_{15}H_{17}O_5N$ (291,3) Ber. N 4,81 Gef. N 4,84.

Tosyl-homochinasäurenitril (XXI). 150 mg Tosyl-aceton-homochinasäurenitril werden mit 5 ccm 80-proc. Essigsäure 2 Stunden auf 100° erwärmt. Das nach dem Abdampfen zurückbleibende Öl kristallisiert beim Anreiben mit Wasser. Schmp. 134—136° (aus wäßr. Methanol), $[\alpha]_D^{27} = -44°$ (Alkohol c = 4).

$C_{15}H_{19}O_6NS$ (341,4)	Ber.	C 52,77	H 5,61	N 4,10	S 9,39
	Gef.	» 53,00	» 5,72	» 4,07	» 9,29

Homochinasäurenitril (XXII)

14,5 g reines Aceton-homochinasäurenitril werden mit 150 ccm 80-proc. Essigsäure 2 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Man dampft i. V. ab und kristallisiert aus Methanol-Äther um. Schmp. 146°, $[\alpha]_D^{26} = -41°$ (Alkohol, c = 2). Ausbeute 11,2 g = 94% d. Th.

$C_8H_{14}O_4N$ (187.2)	Ber.	C 51,33	H 7,00	N 7,48
	Gef.	» 51,33	» 7,08	» 7,47

Benützt man für diesen Versuch ein nicht gereinigtes Ausgangsmaterial, so enthalten die Mutterlaugen kleine Mengen des vorstehenden Tosyl-homochinasäurenitrils (XXI).

Tribenzoyl-homochinasäurenitril (XXV). Eine Lösung von 290 mg Homochinasäurenitril in 10 ccm Pyridin wird bei 0° unter Umschütteln mit 0,6 ccm Benzoylchlorid tropfenweise versetzt. Nach 16-stündigem Stehen wird mit Chloroform verdünnt, mit Wasser, verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Chloroforms kristallisiert man aus feuchtem Methanol um und erhält schöne Nadeln vom Schmp. 171°, $[\alpha]_D^{25} = -147°$ (Chloroform, c = 4).

$C_{29}H_{25}O_7N$ (499,50)	Ber.	C 69,73	H 5,05	N 2,80
	Gef.[8])	» 69,72	» 5,05	» 2,81

Tetraacetyl-homochinasäurenitril (XXIII)

a) 1,9 g Homochinasäurenitril werden mit 19 ccm Essigsäureanhydrid und einer Spur $ZnCl_2$ 2 Minuten auf 145° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird i. V. abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, worauf alsbald schöne Nadeln vom Schmp. 153° auskristallisieren. Zur Reinigung wird aus verd. Methanol oder Wasser umkristallisiert. Schmp. 155°. Die Ausbeute beträgt 3,2 g = 90% d. Th.

b) 250 mg Tetraacetyl-homochinasäureamid (XXIV) werden mit 0,5 ccm Phosphoroxychlorid übergossen und 2 Stunden auf 75° erwärmt. Man dampft i. V. ab, versetzt den Rückstand mit Chloroform, wäscht mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Nach dem Verdampfen des Chloroforms i. V. erhält man einen kristallinen Rückstand, der aus verd. Methanol umkristallisiert wird. Schmp. 154°; keine Depression mit der unter a) dargestellten Substanz. $[\alpha]_D^{26} = -42°$ (Alkohol, c = 2).

$C_{16}H_{21}O_8N$ (355,3)	Ber.	C 54,08	H 5,96	N 3,94
	Gef.	» 54,15	» 5,96	» 3,91

Tetraacetyl-homochinasäure-amid (XXIV). 1 g Tetraacetyl-homochinasäurenitril werden in 4 ccm Eisessig gelöst und 4 ccm HBr-Eisessig (gesättigt) hinzugefügt. Nach 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur gießt man die Reaktionsmischung in Wasser, schüttelt mit Chloroform aus, wäscht mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Chloroform i. V. Der Rückstand wird aus

[8]) Alle Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. ing. A. Schoeller mit stets gleicher Zuverlässigkeit ausgeführt. Die obigen Werte für das Tribenzoyl-homochinasäurenitril haben uns eine besondere Freude gemacht.

Essigester-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 180—181°, $[\alpha]_D^{27} = -40°$ (Methanol, c = 2,5). Ausbeute 750 mg = 72% d. Th.

$C_{16}H_{23}O_9N$ (373,4)	Ber.	C 51,47	H 6,21	N 3,75
	Gef.	» 51,43	» 6,09	» 3,74

Tetraacetyl-homochinasäure (XXVII). 1,25 g Tetraacetyl-homochinasäureamid werden in Eisessig gelöst, in kaltem Wasser abgekühlt und flüssiges Distickstofftrioxyd bis zur Blaufärbung zugefügt. Alsbald tritt eine lebhafte Stickstoff-Entwicklung ein. Man läßt bis zum Verschwinden der Blaufärbung stehen, gießt die Reaktionsmischung auf Eis, schüttelt mit Chloroform aus und zieht die Tetraacetyl-homochinasäure mit verd. Sodalösung heraus. Nach dem Ansäuern wird mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Chloroform i. V. verdampft. Man erhält einen kristallinen Rückstand, der aus Äther-Petroläther umkristallisiert wird. Schmp. 117°, $[\alpha]_D^{25} = -29°$ (Wasser, c = 1). Ausbeute 1,05 g = 84% d. Th.

$C_{16}H_{22}O_{10}$ (374,3)	Ber.	C 51,33	H 5,92
	Gef.	» 51,44	» 5,87

Homochinasäure-δ-lacton (XXVI). 300 mg Tetraacetyl-homochinasäure werden in methanolischem Alkali (350 mg NaOH in 5 ccm Methanol) gelöst und 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man fügt 1 ccm konz. HCl hinzu, filtriert vom ausgeschiedenen NaCl ab, dampft die Lösung i. V. zur Trockne, zieht den Rückstand mit abs. Methanol aus, filtriert vom NaCl ab, dampft das Filtrat wiederum i. V. zur Trockne, reibt den Rückstand mit abs. Äther durch und dekantiert den Äther ab. Nun löst man in Methanol, gibt gerade so viel Äther hinzu, daß alles NaCl ausfällt und filtriert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. hinterbleibt ein farbloses Öl, die Ausbeute beträgt 122 mg = 81% d. Th., $[\alpha]_D^{27} = -32°$ (Wasser, c = 1).

Tetraacetyl-β-chino-äthylamin-hydrochlorid (XXVIII). Eine Lösung von 3,2 g Tetraacetyl-homochinasäurenitril in 100 ccm 80-proc. Essigsäure wird bei Gegenwart von 0,5 g Platin (nach Adams) hydriert. Nach 24 Stunden sind 330 ccm (2 Mol) Wasserstoff aufgenommen. Es wird vom Katalysator abfiltriert, 1 ccm konz. HCl hinzugefügt, das Lösungsmittel i. V. abgedampft und der Rückstand aus Methanol-Äther umkristallisiert. Schmp. 181°, $[\alpha]_D^{25} = -22°$ (Alkohol, c = 1,5). Ausbeute 3,2 g = 86% d. Th.

$C_{16}H_{26}O_8NCl \cdot 1\,H_2O$ (413,8)	Ber.	C 46,44	H 6,82	N 3,39
	Gef.	» 46,31	» 7,02	» 3,28

β-Chino-äthylamin (XXIX)

a) 2,0 g Tetraacetyl-β-chino-äthylamin-hydrochlorid werden mit 35 ccm n-NaOH versetzt und 2 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Erkalten fügt man 45 ccm n-HCl hinzu, dampft die Lösung i. V. zur Trockne ein, zieht den Rückstand mit abs. Methanol aus, filtriert vom Natriumchlorid ab und dampft das Filtrat wiederum i. V. zur Trockne. Nachdem man den Rückstand mit abs. Äther durchgerieben und den Äther abdekantiert hat, kristallisiert man aus Methanol-Äther um. Schmp. 189—190° (Zers.). Ausbeute 770 mg = 70% d. Th.

b) 2,0 g Homochinasäurenitril werden in 60 ccm konz. wässerigem Ammoniak gelöst und im Rührautoklaven in Gegenwart von Raney-Nickel bei etwa 100° und 145 Atm. H_2-Druck hydriert. Nach einer Stunde ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft i. V. zur Trockne, zieht den Rückstand mit abs. Methanol aus, filtriert von geringen Mengen Ungelöstem ab und verdampft erneut i. V. Die ölige Base hinterbleibt in fast quantitativer Ausbeute. Ihre Überführung in das N-Acetylderivat (vgl. unten) beweist, daß sie einen Reinheitsgrad von mindestens 95% besitzt. Durch Zugabe von Salzsäure, Verdampfen und Umkristallisieren aus Methanol-Äther wird das unter a) be-

schriebene Hydrochlorid vom Schmp. 190° (Zers.) erhalten, $[\alpha]_D^{24} = -45°$ (Wasser, c = 1,5).

$C_8H_{16}O_4NCl$ (227,7)	Ber.	C 42,20	H 7,97	N 6,15
	Gef.	» 42,10	» 7,73	» 6,04

N-Acetyl-β-chino-äthylamin (XXX)

a) 600 mg rohes, öliges β-Chino-äthylamin werden in 3 ccm abs. Methanol gelöst und 0,8 ccm Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach 12-stündigem Stehen bei 0° fügt man nochmals 0,8 ccm Essigsäureanhydrid hinzu und bewahrt das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden bei 0° auf. Dann fällt man das N-Acetyl-β-chino-äthylamin durch Zugabe von Äther aus. Schmp. 150—152°. Ausbeute 690 mg = 94% d. Th.

b) Eine wässerige Lösung von 3,4 g Tetraacetoxy-β-chino-äthylamin-hydrochlorid wird mit frisch gefälltem Silberoxyd (aus 1,8 g Silbernitrat) 2 Stunden unter gelegentlichem Schütteln stehengelassen. Danach wird von den Silbersalzen abfiltriert, das Filtrat mit 70 ccm n/2-Barytwasser versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die noch heiße Lösung wird mit der äquivalenten Menge n-H_2SO_4 versetzt, nach dem Erkalten vom Bariumsulfat abfiltriert und das Filtrat i. V. zur Trockne gedampft. Den Rückstand zieht man mit abs. Methanol 2-mal aus, filtriert und dampft erneut zur Trockne. Der Rückstand wird mehrmals aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Schmp. 153°, $[\alpha]_D^{24} = -24°$ (Alkohol, c = 1,5), Ausbeute 0,6 g = 34% d. Th.

$C_{10}H_{19}O_5N$ (233,3)	Ber.	C 51,49	H 8,19	N 6,01
	Gef.	» 51,43	» 8,17	» 5,86

Benzyliden-β-chino-äthylamin (XXXI)

1,03 g rohes, öliges β-Chino-äthylamin werden in 20 ccm abs. Methanol gelöst und 0,55 ccm (1 Mol) Benzaldehyd hinzugefügt. Man verdampft das Lösungsmittel i. V. und erhält ein farbloses, allmählich kristallisierendes Öl, das aus Essigester umkristallisiert wird. Schmp. 82—85°, $[\alpha]_D^{23} = -33°$ (Alkohol, c = 1,5). Ausbeute 1,2 g = 75% d. Th.

Die Substanz kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser; beim Trocknen i. V. über P_2O_5 bei 100° liefert sie die wasserfreie Form vom Schmp. 117—120°.

$C_{15}H_{21}O_4N \cdot 1\,H_2O$ (297,3)	Ber.	C 60,59	H 7,80	N 4,72
	Gef.	» 60,75	» 7,92	» 4,73

Dibenzoyl-benzyliden-β-chino-äthylamin (XXXII). 200 mg Benzyliden-β-chino-äthylamin werden in 10 ccm Pyridin gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt und langsam 0,32 ccm = 4 Mol Benzoylchlorid eingetropft. Nach 24-stündigem Stehen bei 0° verdünnt man die Reaktionslösung mit Chloroform, wäscht mit Wasser, verd. Sodalösung, verd. HCl und Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Der nach dem Verdampfen des Chloroforms i. V. verbleibende Rückstand wird aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 206—208°.

$C_{29}H_{29}O_6N$ (487,5)	Ber.	C 71,44	H 6,00	N 2,87
	Gef.	» 71,43	» 5,93	» 2,90

β-Phenyl-äthylamin

500 mg β-Chino-äthylamin werden in 7 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 300 mg rotem Phosphor und 1,5 ccm Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man filtriert vom Phosphor ab, verdünnt mit Wasser, dampft die Essigsäure i. V. ab, löst den Rückstand in Wasser, schüttelt zur Entfernung des Jods mehrmals mit Chloroform aus und dampft wiederum i. V. zur Trockne. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, mit Silbercarbonat geschüttelt, das Silberjodid abfiltriert, Schwefelwasserstoff eingeleitet, vom Silbersulfid abfiltriert und das Filtrat i. V. zur Trockne gedampft. Man erhält ein stickstoffhaltiges, i. V. destillierbares Öl, welches ein Pikrat vom Schmp. 167 bis 168° liefert. Dieses gibt keine Schmp.-Depression mit authentischem β-Phenyl-äthylamin-pikrat vom Schmp. 167—168°.

Über vielwertige quartäre Ammoniumverbindungen

Von *Hans Lettré* und *Wilhelm Riemenschneider*[1])

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen und dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 5. November 1951)

Zur Beschäftigung mit der im folgenden beschriebenen Stoffklasse veranlaßten uns die Beobachtungen über die Wirkungen quartärer Ammoniumverbindungen auf die Tumorzelle[2]). Nach der Injektion von Stoffen wie Tetramethylammoniumchlorid, Cholinchlorid oder Esmodil finden sich die Zellen des Mäuse-Ascites-Tumors in einem Zustand der Quellung, der insbesondere die im Stadium der Mitose befindlichen Zellen erfaßt. Die gleiche Zellwirkung läßt sich mit Komplexbildnern wie Zitronensäure, Phytinsäure und Trilon-Präparaten hervorrufen[3]), wobei Abstufungen hinsichtlich der notwendigen Dosis und des erzielten Quellungsgrades bestehen. Die einfachste Deutung dieses Quellungseffektes ist die Annahme einer Entfernung von solchen mehrwertigen Kationen aus der Zelle oder aus Zellstrukturen, die normalerweise als Brücken zwischen Zellbestandteilen fungieren, insbesondere von Calcium[3]). Die Komplexbildner führen die Kationen in eine inaktive Form über; die Wirkung der quartären Ammoniumverbindungen wird durch eine Verdrängung der Kationen wie an einem Ionenaustauscher gedeutet. Daß organische Ionen im Ionengleichgewicht eines biologischen Systems Bedeutung haben und die Fähigkeit besitzen, anorganische Ionen zu verdrängen, ist von Th. Bersin[4]) und von A. Bethe[5]) nachgewiesen worden.

Die beobachteten Zellwirkungen führten uns so zu der allgemeinen Fragestellung, wie bei organischen Kationen die Fähigkeit zur Adsorptionsverdrängung von der Substitution und der Ladungszahl abhängig ist. Als Nachweismethode verwendeten wir die fällende Wirkung der Stoffe auf As_2S_3—Sol[6]). Innerhalb der Reihe anorganischer Kationen gilt die Schulze-Hardysche Regel, daß mit Zunahme der Wertigkeit die fällende Wirkung stark zunimmt. Die für eine Ausfällung des As_2S_3-Sols notwendigen Konzentrationen nehmen vom NaCl mit 100 über $CaCl_2$ mit 1.33 zum $AlCl_3$ mit 0.07 Millimol pro Liter ab. Aus den Daten der Literatur läßt

[1]) Auszug aus der Dissertation W. Riemenschneider, Göttingen 1950.
[2]) H. Lettré, Naturwiss. **35**, 317 (1948).
[3]) H. Lettré, Ergebn. Physiol. **46**, 432 (1950).
[4]) Naturwiss. **33**, 108 (1946).
[5]) Naturwiss. **37**, 177 (1950).
[6]) Freundlich, Kapillarchemie II, 114, 127. Leipzig 1932.

sich schon entnehmen, daß ein einwertiges organisches Kation eine stärkere fällende Wirkung als ein einwertiges anorganisches Kation besitzt. So stellt Freundlich[6]) in der Reihe Ammoniumchlorid, Mono-, Di-, Tri- und Tetra-äthyl-ammoniumchlorid eine Abnahme der zur Flockung notwendigen Menge fest: von 35 über 18.2, 9.9, 2.8 bis 0.9 Millimol pro Liter.

Es erschien von Interesse, einmal bei einwertigen quartären Ammoniumverbindungen den Einfluß der Substitution zu untersuchen, zum anderen aber zu prüfen, wieweit die Schulze-Hardysche Regel auch bei organischen Kationen Gültigkeit hat und, da eine Vermehrung der Wertigkeit der organischen Verbindungen im Gegensatz zu den anorganischen in beliebigem Umfang möglich ist, ihren Geltungsbereich festzustellen.

Zur Charakterisierung der fällenden Wirkung einer Verbindung definieren wir die „relative Flockungswirkung". Wir vergleichen die Verbindung mit NaCl, dessen Flockungswirkung = 1 gesetzt wird. Die „relative Flockungswirkung" gibt an, in welchem Bruchteil der Konzentration an NaCl die Verbindung auf As_2S_3-Sol fällend wirkt. Ein Wert 10 beispielsweise bedeutet, daß man den zehnten Teil (in Mmol/L) als von NaCl benötigt. Der relative Flockungswert von $CaCl_2$ wäre demnach 75, von $AlCl_3$ 1430. Die Anwendung dieser Größe hat den Vorteil, daß man bei der sich notwendigerweise ergebenden Verwendung von As_2S_3-Solen verschiedener Herstellungschargen vergleichbare Werte bekommt, wenn man ein neues As_2S_3-Sol verwendet und dieses mit NaCl eicht.

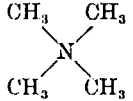
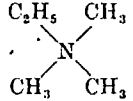
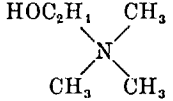
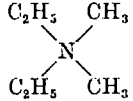
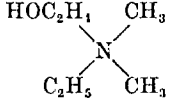
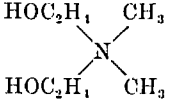
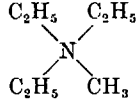
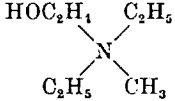
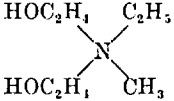
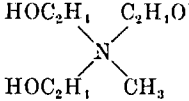
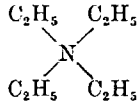
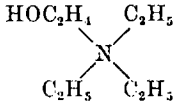
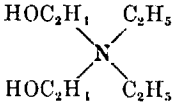
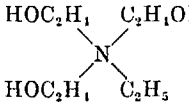
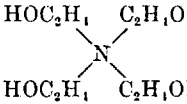
1. Verbindungen mit einer quartären Ammoniumgruppe

Freundlich[6]) hatte in seiner Untersuchung Ammoniumchlorid, die Salze des primären, sekundären und tertiären Amins und die quartäre Ammoniumverbindung verglichen und hierbei die Steigerung der Flockungswirkung festgestellt. Besser vergleichbar zur Analyse des Einflusses einer Änderung der Zahl der C-Atome mußte eine Variation innerhalb einer Gruppe von quartären Ammoniumverbindungen erscheinen. Wir haben daher Tetramethyl- und Tetra-äthylammoniumchlorid und die Zwischenglieder Monoäthyl-trimethyl-, Diäthyl-dimethyl- und Triäthyl-methyl-ammoniumchlorid untersucht. In dieser Reihe ergibt sich eine Steigerung der relativen Flockungswirkung von 8,1 für das Anfangsglied bis 83,4 für das Endglied (s. Tab. 1). Die Werte dieser Reihe lassen sich befriedigend durch die Formel ausdrücken:

$$\text{r. F.} = 0{,}826 \cdot e^{0.576 \cdot x} \qquad (1)$$

In dieser Formel bedeutet x die Anzahl der C-Atome in der quartären Ammoniumverbindung. Die berechneten Werte sind in Tab. 1 eingeklammert neben den beobachteten Werten angegeben. Die Flockungswirkung nimmt also mit der Zahl der C-Atome zu und zwar exponentiell. Die angegebene Formel wird nicht für beliebige

Tab. 1. Relative Flockungswirkung einwertiger quartärer Ammoniumverbindungen

C-Atome	Primäre Hydroxylgruppen				
	0	1	2	3	4
4	 (8,3) 8,1				
5	 (14,7) 14,7	 13,2			
6	 (26,4) 27,0	 22,0	 15,1		
7	 (45,4) 45,5	 32,0	 23,8	 17,0	
8	 (82,6) 83,4	 47,6	 37,1	 20,4	 20,0

Werte von x gelten, da bei langkettigen Substituenten mit der Erreichung eines Grenzwertes zu rechnen ist.

Cholinchlorid, das Trimethyl-β-oxyäthyl-ammoniumchlorid, zeigt gegenüber der hydroxylfreien Verbindung eine geringe Verminderung der Flockungswirkung (s. Tab. 1). Diese Abnahme durch Einführung einer primären Hydroxylgruppe ist bei den Homologen ausgeprägter. In der Reihe der Verbindungen mit einer primären Hydroxylgruppe ist der Anstieg mit steigender Zahl von C-Atomen wieder deutlich.

Wir haben weiterhin Verbindungen mit 2, 3 und 4 primären Hydroxylen untersucht. Die weitere Einführung hydrophiler Gruppen senkt die Flockungswirkung (s. Tab. 1).

2. Verbindungen mit zwei quartären Ammoniumgruppen

In dieser Gruppe haben wir insbesondere die bisquartären Verbindungen untersucht, die durch Anlagerung von Trimethylamin an α, ω-Dihalogenparaffine entstehen. Vom Trimethylendibromid aufwärts verläuft die Umsetzung bei 100° glatt, während die Reaktion mit Äthylenbromid von vielen Nebenreaktionen begleitet ist[7]). Das Äthylen-bis-trimethylammoniumchlorid wurde daher durch Methylierung von Äthylendiamin hergestellt.

Tab. 2

Relative Flockungswerte zweiwertiger quartärer Ammoniumverbindungen

$(CH_3)_3\overset{+}{N}-(CH_2)_n-\overset{+}{N}(CH_3)_3$ $2\,Cl^-$

n	rel. Flockungswert	
	Gef.	Ber.
2	795	795
3	1428	1422
4	2500	2500
5	3230	4450

Wie die in Tab. 2 zusammengestellten relativen Flockungswerte dieser Verbindungen zeigen, sind diese zweiwertigen organischen Verbindungen mit den dreiwertigen anorganischen ($AlCl_3$ 1430) vergleichbar. Innerhalb der homologen Reihe nimmt der Flockungswert mit steigender Zahl von C-Atomen zu. Quantitativ läßt sich bei den ersten drei Gliedern die Beziehung durch die Formel ausdrücken:

$$r.F. = 7{,}95 \cdot e^{0{,}576\,x} \qquad (2)$$

Wie in Formel (1) bedeutet x die Zahl der C-Atome, der Faktor in der e-Funktion stimmt mit dem in Formel (1) überein. Die Übereinstimmung zwischen gefundenen und berechneten Werten ist bei den ersten drei Gliedern der Reihe gut; bei einer Kettenlänge von 5 Gliedern zwischen den N-Atomen ist der gefundene Wert kleiner als der berechnete.

[7]) E. Schmidt und W. Kleine, A. **337**, 84 (1904).

Die Einführung einer Hydroxylgruppe in das Molekül führt auch bei den zweiwertigen Verbindungen zu einem Absinken des Flokkungswertes. Das Präparat „Endojodin", das Jodid von (I),

I $N^+—CH_2—CHOH—CH_2—N^+$ [7a])

wird wegen seines Jodgehaltes verwendet. Wir haben es in das Dichlorid verwandelt und fanden für dieses einen Flockungswert 1125, also eine Herabsetzung gegenüber dem von 1428 der hydroxylfreien Verbindung. Vergleichsweise haben wir auch die Dihydrochloride des Äthylendiamins, Putrescins und Cadaverins untersucht und fanden Werte von 116, 227 bzw. 320, die zeigen, daß die Kombination von zwei primären Aminogruppen in einem Molekül ebenfalls eine wesentliche Erhöhung gegenüber einem primären Amin bedeutet.

Die bis-quartären Ammoniumsalze zeigen vom Trimethylenprodukt aufwärts eine typische Curare-Wirkung, wie zuerst Ackermann und Kutscher[8]) erkannten und die neuerdings von Barlow und Ing[9]) an der homologen Reihe bis zum Trideca-Produkt untersucht worden ist, wobei mit 9 bis 11 C-Atomen als Zwischengliedern ein Maximum der Wirkung gefunden wurde.

3. Versuche zur Darstellung einer Verbindung mit drei quartären Ammoniumgruppen

Zur Darstellung einer Verbindung mit drei quartären Ammoniumgruppen haben wir folgenden Weg eingeschlagen: Diäthanolamin wurde in N-Methyl-diäthanolamin übergeführt und sein Hydrochlorid nach Jensen und Lundqvist[10]) mit Thionylchlorid in das Methyl-bis-(β-chloräthyl)-aminhydrochlorid (II) verwandelt. Dieses in der angelsächsischen Literatur als „nitrogen mustard" bekannte Produkt sollte mit Trimethylamin zu der diquartären Verbindung III umgesetzt werden, die durch weitere Methylierung in das gewünschte Produkt IV übergeführt werden sollte. Die Umsetzung mit Trimethylamin führte jedoch nicht zu einem einheitlichen Produkt. Eine Erklärung hierfür findet sich in den Befunden von Boyland[11]), daß sich das N-Methyl-bis-(β-chloräthyl)-amin in wäßriger Lösung zu quartären Verbindungen V und VI isomerisieren kann. Durch Alkalizusatz wird das Gleichgewicht zu den

[7a]) Zur besseren Übersicht ist in dieser und in den folgenden Formeln die Gruppierung $—N^+(CH_3)_3$ durch das Symbol $—N^+$ dargestellt.
Die Anionen sind weggelassen.

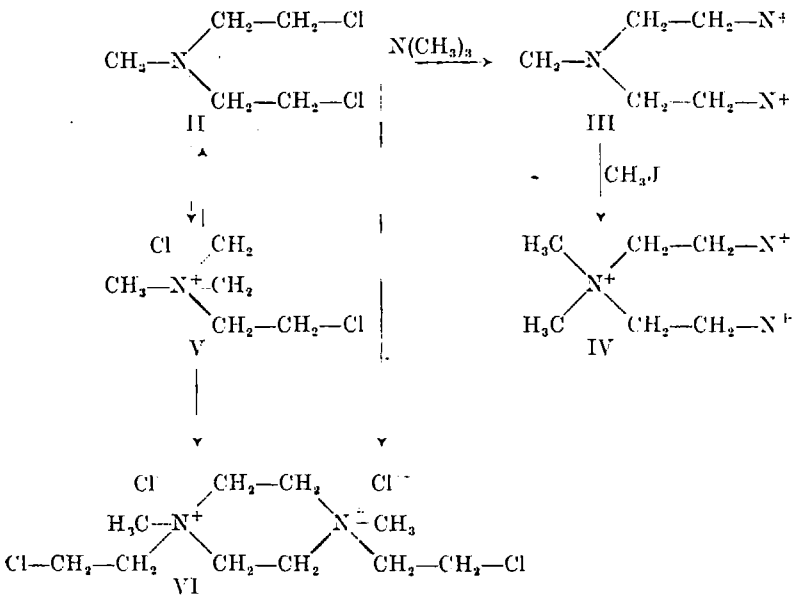
[8]) Z. Biol. **72**, 177 (1920).

[9]) Nature **161**, 718 (1948). Über die ganglienblockierende Wirkung 2- und 3-wertiger quartärer Ammoniumverbindungen s. R. Rometsch, A. Marxer und K. Miescher, Helv. **34**, 924, 1611 (1951).

[10]) Dansk. Tidsskr. Farmal. **15**, 201 (1941).

[11]) Brit. J. pharmacol. **1**, 247 (1946 ; s. a. Barron, Bartlett und Miller, J. exper. Med. **87**, 489 (1948).

Produkten V und VI verschoben. Eisleb[12]) beobachtete, daß auch ohne wäßriges Lösungsmittel II in quartäre Ammoniumverbindungen übergeht. Wir arbeiteten in benzolischer Lösung mit Zusatz



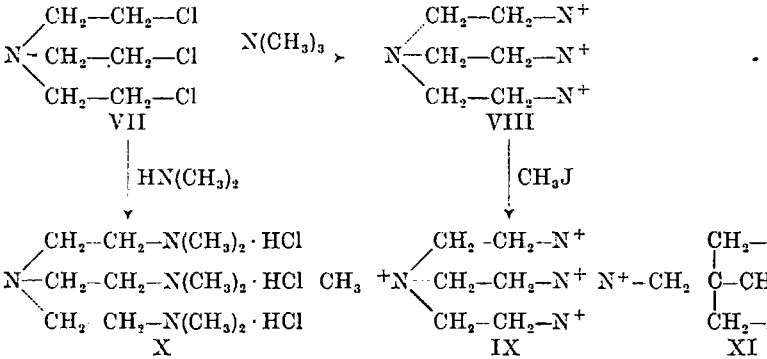
von Trimethylamin, in der die Möglichkeit zur Isomerisierung auch gegeben ist. Weder das Reaktionsprodukt mit Trimethylamin noch sein weiteres Umsetzungsprodukt mit Jodmethyl lieferten ein einheitliches Produkt von der richtigen Zusammensetzung.

4. Verbindungen mit vier quartären Ammoniumgruppen

Die analoge Reaktionsfolge vom Triäthanolamin ausgehend ließ sich jedoch glatt durchführen. Das Tri-(β-chloräthyl)-amin VII hat zwar auch die Eigenschaft, sich in quartäre Ammoniumverbindungen umzulagern, jedoch liegt das Gleichgewicht günstiger als beim N-Methyl-bis(β-chloräthyl)-amin. Bei der Umsetzung mit Trimethylamin in benzolischer Lösung bei 120° gelang es, das Triäthylamin-β,β′,β″-tri-(trimethylammoniumchlorid) VIII in guter Ausbeute zu erhalten. Diese Verbindung hat sich als ein wichtiges Zwischenprodukt für die Darstellung 5- und 8-wertiger Verbindungen erwiesen. Für den hier zunächst interessierenden Fall einer 4-wertigen Verbindung wurde sie mit Jodmethyl umgesetzt und so die gewünschte Verbindung IX zunächst als Jodid-trichlorid erhalten, das weiter in das Tetrachlorid übergeführt wurde.

[12]) B. **74**, 1443 (1941).

Die Verbindung VIII besitzt einen relativen Flockungswert von 5130, ihr Hydrochlorid von 8270, die quartäre Ammoniumverbindung IX als Tetrachlorid einen solchen von 10420. Während die zweiwertigen quartären Ammoniumverbindungen noch mit den dreiwertigen anorganischen Kationen in ihrer Flockungswirkung



verglichen werden konnten, gibt es für diese um eine Zehnerpotenz stärker wirkenden vierwertigen Verbindungen keinen Vergleich mehr; sie entsprechen einem hypothetischen fünfwertigen anorganischen Kation.

In dieser Gruppe haben wir zum Vergleich die nicht quartäre Verbindung X dargestellt, das Einwirkungsprodukt von Dimethylamin auf VII. Die Reaktion vollzieht sich schon bei Raumtemperatur. Das Tri-hydrochlorid besitzt eine relative Flockungswirkung von 2440.

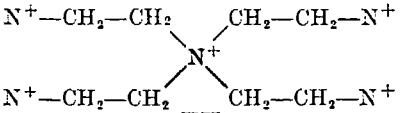
In der Literatur ist schon 1942 eine vierwertige quartäre Ammoniumverbindung beschrieben: Govaert und Cazier[13]) erhielten durch Erhitzen des Tetrabromids des Pentaerythrits mit Trimethylamin die Verbindung XI. Das Tetrachlorid dieses Stoffes zeigte eine relative Flockungswirkung von 1320, unterscheidet sich also wesentlich von IX. Wie weit die Molekülform neben der Ladungszahl die Flockungswirkung beeinflußt, müßten noch gesonderte Untersuchungen klären.

5. Verbindungen mit fünf quartären Ammoniumverbindungen

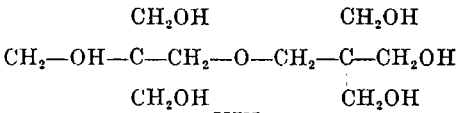
Zur Darstellung einer Verbindung mit fünf quartären N-Atomen versuchten wir zunächst, Tetra-(β-oxyäthyl)-ammoniumchlorid in das Tetra-(β-chloräthyl)-ammoniumchlorid überzuführen, aus dem durch Umsatz mit Trimethylamin die gewünschte Verbindung XII hervorgehen sollte. Prelog und Blazek[14]) haben vergeblich ver-

[13]) Naturweet. Tijdschr. **23**, 149 (1942).
[14]) Coll. Trav. chim. tchécoslaw. **6**, 476 (1934).

sucht, das Tetra-äthanolammoniumbromid in die analoge Tetrabromverbindung überzuführen; es konnten nur maximal 3 Hydroxylgruppen durch Brom ersetzt werden. Das gleiche Verhalten konnten wir bei der Reaktion mit Thionylchlorid in benzolischer Lösung bei 55—60° feststellen; hierbei wurde das Tri-(β-chloräthyl)-(β-oxyäthyl)-ammoniumchlorid erhalten. Bei einer Temperatur von 100° konnte aber die Umsetzung zu der Tetrachlorverbindung erreicht werden. Unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen war es aber nicht möglich, durch weitere Reaktion mit Trimethylamin das gewünschte Produkt XII zu erhalten; es entstanden sehr uneinheitliche Produkte.



XII

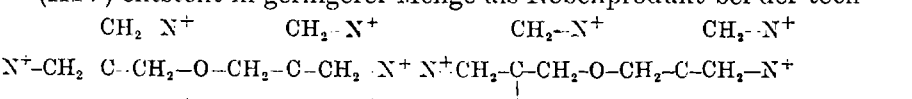


XIV

Nach einer Reihe von vergeblichen Versuchen glückte die Darstellung von XII auf folgendem Wege: Durch langes Erwärmen in wäßriger Lösung gelingt die Anlagerung von β-Bromäthyltrimethylammoniumbromid (XIII) an das oben beschriebene Triäthylamin-β,β′,β″-tri-(trimethylammoniumchlorid) (VIII). Das Pentachlorid (XII) besitzt eine relative Flockungswirkung von 14 500, zeigt also nochmals eine Steigerung gegenüber den vierwertigen Verbindungen.

6. Versuche zur Darstellung einer Verbindung mit sechs quartären Ammoniumgruppen

Vom Pentaerythrit ausgehend ist die Darstellung einer 4-wertigen quartären Ammoniumverbindung möglich. Der Di-pentaerythrit (XIV) entsteht in geringerer Menge als Nebenprodukt bei der tech-



XV XVI

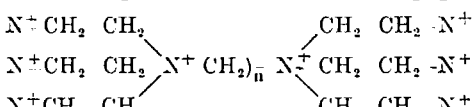
nischen Herstellung des Pentaerythrits. Er könnte durch Umwandlung in das Hexabromid und dessen Umsetzung mit Trimethylamin in eine 6-wertige Verbindung (XV) übergeführt werden. Von der B.A.S.F.-Ludwigshafen erhielten wir ein Rohprodukt des Dipentaerythrits, für dessen Überlassung wir auch an dieser Stelle danken möchten. Durch fraktionierte Kristallisation wurde der Dipentaerythrit gereinigt und mit Phosphortribromid in das Hexabromprodukt verwandelt. Hexabrom-dipentaerythrit bildet eine lückenlose Reihe von Mischkristallen mit Tetrabrom-pentaerythrit; es ist daher notwendig, vor der Umsetzung mit Phosphortribromid Pentaerythrit vollständig zu entfernen.

Die Anlagerung von sechs Trimethylamin-molekülen gelang jedoch unter den verschiedensten Bedingungen nicht; es konnten nur maximal fünf N-Atome eingeführt werden (bei 240°). Die Analyse des Reaktionsproduktes entspricht einer Verbindung, in die vier Trimethylamin und ein Dimethylamin eingetreten sind (XVI). Schon beim Tetrabromid des Pentaerythrits konnten wir eine sterische Hinderung feststellen; es ist zwar möglich, vier Trimethylamingruppen anzulagern, aber nicht vier Triäthylamingruppen. Bei dem durch den Sauerstoff gewinkelten Molekül des Dipentaerythrits scheint eine noch größere räumliche Behinderung zu bestehen.

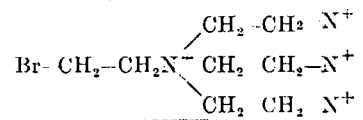
Das erhaltene Reaktionsprodukt (XVI) ist also nur eine 5-wertige Verbindung, in der vier quartäre Gruppen und eine eines tertiären Amins vorhanden sind. Die relative Flockungswirkung von 1667 ist im Vergleich zu anderen 4- und 5-wertigen Verbindungen gering, jedoch gegenüber der 4-wertigen Verbindung aus Pentaerythrit (XI) von 1320 erhöht.

7. Verbindungen mit acht quartären Ammoniumgruppen

Die Anlagerungsfähigkeit, die das Triäthylamin-β,β′,β″-tri(trimethylammoniumchlorid) (VIII) gegen Jodmethyl und β-Bromäthyl-trimethyl-ammoniumbromid (XIII) zeigt, ließ es lohnend erscheinen, das Verhalten dieser Verbindung gegen α,ω-Dihalogenparaffine zu untersuchen. Bei einer Temperatur von 150° setzen sich 1,5-Dibrompentan und 1,4-Dibrombutan praktisch quantitativ zu der gewünschten 8-wertigen Verbindung um (XVII). 1,3-Dibrompropan liefert ein Reaktionsprodukt, das die 8-wertige Verbindung enthält, dem aber die schwer abtrennbare 4-wertige Verbindung, die durch einseitige Addition entsteht, beigemengt ist. Äthylenbromid liefert nur ein einseitiges Reaktionsprodukt (XVIII) in Übereinstimmung mit seinem Verhalten gegen Trimethylamin.



XVII



XVIII

Die Hexachlorid-dibromide der 8-wertigen Verbindungen mit 5 bzw. 4 CH_2-Gruppen als Zwischengliedern zeigten eine relative Flokkungswirkung von 35700, bzw. 26400. Gegenüber den 4- und 5-wertigen Verbindungen ergibt sich also bei den 8-wertigen nochmals eine Verdopplung bis Verdreifachung der Flockungswirkung.

Das Reaktionsprodukt mit Trimethylenbromid zeigt eine Flokkungswirkung von 19600, womit es den 8-wertigen Verbindungen sehr nahesteht. Das Reaktionsprodukt mit Äthylenbromid zeigt in Übereinstimmung mit seiner Vierwertigkeit den Wert 11240.

Tab. 3. Relative Flockungswirkung in Abhängigkeit von der Wertigkeit

Wertigkeit	anorg. Kationen	quartäre Ammoniumverbindungen
1	NaCl 1	8—80
2	$CaCl_2$ 75	800—3200
3	$AlCl_3$ 1430	
4		10400—11200
5		14500
8		26400—35700

In Tab. 3 sind die beobachteten Flockungswerte für die verschiedenen Wertigkeitsstufen zusammengestellt. Man erkennt einmal die starke Wirkungssteigerung der quartären Ammoniumverbindungen gegenüber den anorganischen Kationen. Als Faustregel kann man sagen, daß eine n-wertige quartäre Ammoniumverbindung einem (n+1)-wertigen anorganischen Kation entspricht. Innerhalb einer Wertigkeitsklasse sind aber die Flockungswirkungen sehr stark von der Substitution abhängig, wie es für die einwertigen Verbindungen in Tab. 1 ausführlich demonstriert ist. Insofern ist es unmöglich, aus dem von uns gefundenen Material die Abhängigkeit der Flokkungswirkung von der Wertigkeit der quartären Ammoniumverbindungen quantitativ exakt zu formulieren. Hierfür wäre es notwendig, in jeder Wertigkeitsklasse durch Darstellung homologer Verbindungen den höchstmöglichen Wert der Flockungswirkung zu bestimmen und diese Grenzwerte der einzelnen Wertigkeitsklassen in Beziehung zu setzen. Aus unserem Material läßt sich aber ersehen, daß der Übergang von einwertigen zu zweiwertigen Verbindungen eine Steigerung der Flockungswirkung um das mehr als 10fache mit sich bringt, von zwei- zu vierwertigen um das 5–10fache, von vier- zu fünfwertigen um das anderthalbfache und von fünf- zu achtwertigen um das 2fache. Die Flockungswirkung nimmt also nicht bei der Ladungszunahme im gleichen Maße zu, sondern bei höheren Ladungen ist die Zunahme geringer; die Flockungswirkung muß also einem Grenzwert zustreben.

Die gefundenen Werte lassen sich durch eine Formel (3) wiedergeben:

$$\text{r. F.} = A \cdot e^{-\frac{B}{x-C}} \tag{3}$$

Hierin ist x die Wertigkeit, A, B und C sind Konstanten. Ist $x = \infty$, so wird die e-Funktion = 1, d. h. A hat die Bedeutung des Grenzwertes an Flockungswirkung, den ein Molekül mit unendlich vielen Ladungen besitzen würde. Verwenden wir für die Ausrechnung von A die Durchschnittswerte aller in einer Wertigkeitsklasse beobachteten Flockungswirkungen, so liegt A bei 40000; verwenden wir die höchsten von uns beobachteten Werte, so hat A den Wert von 60000. Mit der 8-wertigen Verbindung mit

einer Flockungswirkung von 35700 sind wir diesen Grenzwerten also schon sehr nahe.

Es erscheint nützlich, sich vor Augen zu halten, daß diese 8-wertige Verbindung ein Molekulargewicht von nahezu 1000 hat. Drückt man die für eine Flockung notwendige Menge nicht in M-mol, sondern in Gewichtseinheiten aus, so benötigt man von ihr 2,8 mg, um ein Liter des As_2S_3-Sols zu flocken. Von NaCl würde man hierfür 5,8 g benötigen, von $AlCl_3$ jedoch nur 9,3 mg. Pro Mol gerechnet ist die flockende Wirkung der 8-wertigen Verbindung 25mal größer als die des $AlCl_3$, pro Gewichtseinheit aber nur 3,3-mal, da ihr Molgewicht das 7,5fache beträgt.

Von den allgemeinen chemischen Eigenschaften dieser Stoffe ist einmal ihre Beständigkeit hervorzuheben. Die Verbindungen schmelzen meist erst über 280° unter Zersetzng. Das von Govaert und Cazier[13]) dargestellte Tetra-(trimethylammonium)-pentaerythrit-tetrabromid ist ebenso wie das Tetrachlorid unzersetzt sublimierbar. Alle diese Verbindungen sind in extremer Weise hygroskopisch, so daß sie nur unter Feuchtigkeitsausschluß krystallin zu erhalten sind. Manche krystallisierten Chloride ziehen innerhalb einiger Sekunden Wasser an und zerfließen. Die Jodide sind meistens nicht hygroskopisch, die Bromide nehmen eine Mittelstellung ein.

Die vielwertigen Verbindungen zeigen nicht die bei den ein- und zweiwertigen quartären Ammoniumverbindungen beobachteten Zellwirkungen. Auch zeigen sie keine Steigerung der Toxizität, so daß augenscheinlich diese vielwertigen Stoffe nicht in die Zellen eindringen können.

Als höchstgeladenes Kation ist bisher ein 9-wertiger Kobaltikomplex von Jaeger und Koets[15]) beschrieben worden; die Angaben über den Flockungswert dieser Verbindung gestatten leider keinen exakten Vergleich mit unseren Befunden, offenbar ist er aber wesentlich geringer als der der 8-wertigen organischen Kationen.

Beschreibung der Versuche

Bestimmung der Flockungswirkung

Diese erfolgte nach der von Freundlich[6]) beschriebenen Methode. Zu je 1 ccm einer Verdünnungsreihe der Salzlösung wurde 1 ccm As_2S_3-Sol hinzugefügt. Das Gemisch wurde durchgeschüttelt und 2 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Mischungen wurden dann durch ein hartes Filter gegeben und die Trübung der Filtrate bewertet. Auf diese Weise werden zwei nebeneinanderliegende Konzentrationen festgestellt, von denen die größere das Sol so ausgeflockt hat, daß das Filtrat klar erscheint, während es bei der kleineren Konzen-

[13]) Z. anorg. Chem. **170**, 356 (1928).

tration trübe ist. Zwischen diesen beiden Konzentrationen wird dann wieder eine Verdünnungsreihe hergestellt, um die Grenzkonzentration, mit der die Lösung gerade noch fällend wirkt, genau zu bestimmen. Diese Konzentration wird als Koagulationswert in Mmol/L angegeben. Die „relative Flockungswirkung" für eine Substanz ergibt sich durch Division des Koagulationswertes von NaCl durch den gefundenen Wert.

Zweiwertige quartäre Ammoniumverbindungen

Äthylen-bis-trimethylammoniumchlorid. Das Dijodid wurde nach der Vorschrift von Skraup und Philippi[16]) durch Behandlung von Äthylendiamin mit Jodmethyl und Alkali dargestellt. Aus dem Dijodid wurde durch Schütteln mit frisch gefälltem AgCl das Dichlorid hergestellt. Das stark hygroskopische Produkt schmilzt bei 252—253° u. Zers.

Trimethylen-1,3-bis-trimethylammoniumchlorid. Das Dibromid wurde nach Roth[17]) durch Erhitzen von 1,3-Trimethylendibromid mit Trimethylamin in benzolischer Lösung auf 100° hergestellt. Das stark hygroskopische Dichlorid verliert bei 110—120° unter Schmelzen Krystallwasser; die wieder erstarrte Schmelze zersetzt sich bei 252—254°.

Tetramethylen-1,4-bis-trimethylammoniumchlorid. Das Dibromid wurde nach v. Braun[18]) durch Erhitzen von 1,4-Dibrombutan mit Trimethylamin in benzolischer Lösung bei 100° hergestellt. Das hygroskopische Dichlorid schmilzt bei 295° u. Zers.

Pentamethylen-1,5-bis-trimethylammoniumchlorid. Das Dibromid wurde nach Harries und Düvel[19]) aus 1,5-Dibrompentan und Trimethylamin hergestellt. Das stark hygroskopische Dichlorid schmilzt bei 285° u. Zers.

2-Oxy-1,3-bis-trimethylammoniumchlorid-propan. Das Handelspräparat „Endojodin" (Farbwerke Hoechst) wurde durch Schütteln mit frisch gefälltem AgCl in wäßriger Lösung in das Dichlorid übergeführt. Die Verbindung ist schon 1886 von Niemilowicz[20]) beschrieben worden ohne Angabe des Schmelzpunktes. Wir fanden für das hygroskopische Dichlorid den Schmp. 256—257° u. Zers.

Vierwertige quartäre Ammoniumverbindungen

Triäthylamin-β,β',β''-tri-(trimethylammoniumchlorid) (VIII). 4 g Tri-(β-chloräthyl)-amin, dargestellt nach Möhler und Hämmerle[21]), werden in 20 ccm abs. Benzol gelöst und 7 g Trimethylamin eingeleitet. Die Mischung wird im Bombenrohr 12 Stunden auf 125° erhitzt. Nach dem Abkühlen haben sich reichlich Kristalle ausgeschieden. Der Rohrinhalt wird mit Wasser herausgelöst und durch Ausäthern werden Benzol und überschüssiges Trimethylamin entfernt. Die wäßrige Lösung wird mit Tierkohle entfärbt, i. V. zur Trockene eingedampft und der Rückstand i. V. über P_2O_5 völlig getrocknet. Die Substanz ist so extrem hygroskopisch, daß sie sich nicht umkristallisieren läßt. In Wasser 1.1, in abs. Alkohol wenig löslich, in Benzol und Äther unlöslich. Schmp. 282—283° u. Zers.

$C_{15}H_{39}N_4Cl_3$ (381,5)	Ber.	N 14,68	Cl 27,88
	Gef.	» 13,74	» 28,42

Die Analyse zeigt, daß noch das Produkt beigemengt ist, in dem nur 2 Trimethylamingruppen eingetreten sind. Zur Reinigung und Charakterisierung

[16]) M. **32**, 363 (1911).
[17]) B. **14**, 1351 (1881).
[18]) B. **55**, 3546 (1922).
[19]) A. **410**, 56 (1915).
[20]) M. **7**, 249 (1886).
[21]) Helv. **23**, 1211 (1940).

wurde das Pikrat dargestellt. Nach dem Trocknen über P_2O_5 schmilzt es bei 230—232° u. Zers.

$C_{33}H_{45}O_{21}N_{13}$ (960)	Ber. C 41,29	H 4,73	N 18,97
	Gef. » 40,96, 40,88	» 4,64, 4,72	» 18,19, 18,24

Chlormethylat (IX). 0,5 g VIII werden in 10 ccm abs. Methanol gelöst und 0,2 g Jodmethyl hinzugegeben. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur haben sich große rosettenförmige Krystalle gebildet. Aus Methanol umkristallisiert zeigt das Jodmethylat den Schmp. 295—296° u. Zers. Das Chlorid ist äußerst hygroskopisch, es besitzt den Schmp. 285—286° u. Zers.

$C_{18}H_{42}N_4Cl_4$ (432,2)	Ber. C 44,46	H 9,80
	Gef. » 44,54	» 10,16

Tri-(β-dimethylaminoäthyl)-amin-trihydrochlorid (X). In eine Lösung von 2 g Tri-(β-chloräthyl)-amin in 10 ccm abs. Benzol werden 3 g Dimethylamin eingeleitet. Nach 1 Tag ist das Gemisch zu Kristallen erstarrt, die nach 3 Tagen abgesaugt und mit abs. Äther gewaschen werden. Die sehr hygroskopischen Krystalle sintern ab 190° und sind bis 235° u. Zers. geschmolzen.

$C_{12}H_{33}N_4Cl_3$ (339,6)	Ber. N 16,49	Gef. 16,14

Fünfwertige quartäre Ammoniumverbindungen

Tetra-(β-chloräthyl)-ammoniumchlorid. Zu Tetraäthanolammoniumchlorid (dargestellt aus Triäthanolaminhydrochlorid und Äthylenoxyd[22]) wird die Lösung der 1,5-fachen berechneten Menge an Thionylchlorid in der 3-fachen Menge Chloroform bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Es bilden sich reichlich Chlorwasserstoffdämpfe. Der zunächst oben schwimmende Sirup sinkt nach Beendigung der Zugabe nach unten. Zur Vervollständigung der Reaktion wird das Gemisch auf dem Wasserbad erhitzt bis die HCl-Entwicklung aufhört, wobei das Gemisch homogen wird. Im V. wird es von Chloroform und überschüssigem Thionylchlorid befreit. Es bleibt eine schwach bräunliche Krystallmasse zurück, die sich gut aus Aceton umkristallisieren läßt. Das Produkt ist nicht hygroskopisch. Schmp. 193°.

$C_8H_{16}NCl_5$ (303,4)	Ber. C 31,68	H 5,31
	Gef. » 31,95	» 5,26

Tri-(β-chloräthyl)-(β-oxyäthyl)-ammoniumchlorid. 10 g Tetraäthanolammoniumchlorid werden mit 30 ccm Thionylchlorid in 60 ccm Benzol 2 Stunden bei 55—60° gerührt. Das Gemisch ist dann homogen geworden und die HCl-Entwicklung hat aufgehört. Benzol und Thionylchlorid werden i. V. bei nicht über 60° entfernt. Es verbleibt ein schwach bräunlicher kristalliner Rückstand. Im Gegensatz zum Tetrachlorderivat ist diese Verbindung in Aceton wenig löslich, läßt sich aber hierdurch von den gefärbten Verunreinigungen befreien. Aus Äthanol umkrystallisiert. Schmp. 221° u. Zers.

$C_8H_{17}ONCl_4$ (284,9)	Ber. N 4,92	Cl 49,78
	Gef. » 5,02	» 48,80

Tetra-(β-trimethylammonium-äthyl)-ammonium-trichlorid-dibromid (XII). 0,414 g VIII werden mit 0,268 g XIII (dargestellt nach Krüger und Bergell[23]) in 10 ccm Wasser 12 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann i. V. entfernt. Der Rückstand ist sehr hygroskopisch und ließ sich aus 96-proz. Alkohol nicht kristallin erhalten. Die wäßrige Lösung wurde mit Tierkohle entfärbt und über P_2O_5 verdunstet. Schmp. nach vorheriger Braunfärbung 268—269° u. Zers.

$C_{20}H_{52}N_5Cl_3Br_2 + H_2O$ (647)	Ber. C 37,13	H 8,41	N 10,82
	Gef. » 37,23	» 8,32	» 10,10

[22]) C **1937** I, 3873.
[23]) B. **36**, 2902 (1903).

Umsetzungen mit Dipentaerythrit

Hexabromdipentaerythrit. Technischer Dipentaerythrit wurde bis zum konstanten Schmp. 216° aus Wasser umkristallisiert. 30 g Dipentaerythrit werden auf dem Wasserbade langsam mit 100 g Phorsphortribromid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch langsam im Ölbad auf 150° erhitzt und 12 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, wonach die HBr-Entwicklung beendet ist. Der noch heiße Brei wird in Wasser gegossen, das erstarrte Produkt zerkleinert und abfiltriert und mehrfach mit heißem Wasser ausgewaschen. Der rötlich gefärbte Rückstand wird im Soxhletapparat mit Äthanol 12 Stunden extrahiert. Beim Erkalten erstarrt der Kolbeninhalt zu einem festen Kristallbrei. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol schmelzen die farblosen Krystalle bei 99°. Ausbeute 51 g = 69% d. Th.

$C_{10}H_{16}OBr_6$ (631,7) Ber. C 19,02 H 2,56 Br 75,90
Gef. » 19,04 » 2,69 » 75,00

Umsetzung von Hexabrom-dipentaerythrit mit Trimethylamin. Das Hexabromprodukt wurde mit überschüssigem Trimethylamin 18 Stunden auf 240° erhitzt, in anderen Versuchen unter Zusatz von Benzol als Lösungsmittel. Nach dem Erhitzen hatten sich regelmäßig Kristalle ausgeschieden, die abgetrennt und in wäßriger Lösung mit Tierkohle gereinigt wurden. Der Rückstand der wäßrigen Lösung läßt sich gut aus Äthanol umkristallisieren. Die Kristalle zersetzen sich bei 365—370° unter Dunkelfärbung und teilweiser Sublimation.

$C_{28}H_{70}ON_6Br_6$ (986,4) Ber. C 34,09 H 7,07 N 8,52 Br 48,61
(XV)

$C_{24}H_{59}ON_5Br_6$ (913,2) Ber. C 31,56 H 6,52 N 7,67 Br 52,50
(XVI) Gef. » 31,28, 31,51 » 7,90, 7,84 » 7,62, 7,57 » 52,45

Achtwertige quartäre Ammoniumverbindungen

Hexa-(β-trimethylammonium-äthyl)-pentamethylen-1,5-diammonium-dibromid-hexachlorid (XVII). 2,52 g VIII werden mit 0,76 g 1,5-Dibrompentan in 10 ccm Methanol 12 Stunden auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen hat sich der Rohrinhalt in zwei Schichten getrennt. Die untere Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser verdünnt, mit Tierkohle entfärbt und i. V. zur Trockene gedampft. Der Rückstand läßt sich aus viel abs. Alkohol umkristallisieren. Die hygroskopischen Kristalle schmelzen bei 287—288° u. Zers. Ausbeute fast quantitativ.

$C_{35}H_{88}N_8Cl_6Br_2 + H_2O$ (1011,7) Ber. C 41,52 H 8,77 N 11,08
Gef. » 41,25 » 8,90 » 11,18

Hexa-(β-trimethylammonium-äthyl)-tetramethylen-1,4-diammonium-dibromid-hexachlorid (XVII). 2,231 g VIII und 0,633 g 1,4-Dibrombutan werden wie im vorstehenden Beispiel erhitzt. Aufarbeitung analog. Aus viel abs. Alkohol hygroskopische Kristalle vom Schmp. 280—281° u. Zers.

$C_{34}H_{86}N_8Cl_6Br_2 + H_2O$ (997,6) Ber. N 11,24 Gef. N 11,34

Umsetzung von 1,3-Dibrompropan mit VIII. 2,231 g VIII wurden mit 0,592 g 1,3-Dibrompropan analog erhitzt und aufgearbeitet. Das hygroskopische Reaktionsprodukt schmilzt bei 286—287° u. Zers.

$C_{33}H_{84}N_8Cl_6Br_2 + H_2O$ (983,6) Ber. N 11,38
$C_{18}H_{45}N_4Cl_3Br_2 + H_2O$ (602) Ber. N 9,32
Gef. » 10,24, 10,46

Tri-(β-trimethylammonium-äthyl)-β-bromäthyl-ammonium-dibromid-trichlorid (XVIII). 2,231 g VIII wurden mit 0,551 g Äthylenbromid analog erhitzt und aufgearbeitet. Kristalle aus abs. Alkohol vom Schmp. 275—276° u. Zers.

$C_{17}H_{43}N_4Cl_3Br_2$ (569,7) Ber. C 35,84 H 7,60 N 9,83
Gef. » 35,86 » 7,40 » 10,12

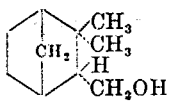
Die beiden stereoisomeren Isocamphanole

Von *Walter Hückel* und *Hans Schultze*

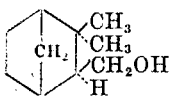
(Aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingegangen am 7. November 1951)

Als Isocamphanol soll kurz das ω-Oxyisocamphan bezeichnet werden. Wie seine Stammsubstanz, das Isocamphan oder Dihydrocamphen, muß es in zwei stereoisomeren Formen auftreten, in einer *endo*- und einer *exo*-Form:



endo-Form



exo-Form

Aus den bisher über die Verbindung vorliegenden Angaben lassen sich keine sicheren Anhaltspunkte für diese Isomerie gewinnen. Semmler[1]), der sie zuerst durch Reduktion des Camphenilanaldehyds mit Natrium und Alkohol hergestellt und Camphenilylalkohol genannt hat, gibt für sie den Schmelzpunkt 58—60° bei einem Sdp. 105—106°/$_{10}$ an; ein Derivat hat er nicht dargestellt. Henderson und Sutherland[2]) erhielten die von ihnen Camphenilanol genannte Substanz durch Reduktion der Methylester der beiden entsprechenden stereoisomeren Säuren, Camphenilansäure und Isocamphenilansäure nach Bouveault mit Natrium und Alkohol. Sie geben als Schmp. 77° an, für das saure Phtalat 153°, für das p-Nitrobenzoat 89—90°. Die beiden isomeren Ester[3]) lieferten ihnen dasselbe Produkt. Schließlich hat Lipp[4]) Isocamphanol als Nebenprodukt bei der Reduktion des ω-Nitrocamphens mit Zinkstaub und Eisessig erhalten, durch ein p-Nitrobenzoat vom Schmp. 99,5—100° und ein Dinitrobenzoat vom Schmp. 152—153° charakterisiert, aber bei der Verseifung des p-Nitrobenzoats eine, da er keinen Schmp. angibt, anscheinend unscharf schmelzende Kristallmasse von umscharfem Sdp. 105 bis 115°/$_{15}$ erhalten; ein identisches p-Nitrobenzoat erhielt er aus einem nach Semmlers Vorschrift erhaltenen Camphenilyl-alkohol. In den Mutterlaugen des aus ω-Nitrocamphen erhaltenen Nitro-

[1]) F. W. Semmler, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 962 (1909).

[2]) G. G. Henderson u. M. M. J. Sutherland, Journ. chem. Soc. London **105**, 1710 (1914).

[3]) Henderson und Sutherland geben an, 4 isomere Ester reduziert zu haben; in Wirklichkeit waren zwei von diesen Gemische von Estern der Camphenilan- und Isocamphenilansäure. Über die für Isomere gehaltenen schwer trennbaren Gemische der beiden Säuren s. die Privatmitteilung von P. Lipp an die Beilstein-Redaktion: Beilstein V, 1. Erg.-werk S. 81 u. 83.

[4]) P. Lipp, H. Dessauer u. E. Wolf, A. **525**, 283 (1936).

benzoats vermutete er ein Isomeres, konnte es jedoch nicht isolieren. Die von W. Hückel und K. Hartmann[5]) als stereoisomere Isocamphanole angesprochenen Alkohole, die durch Reduktion des aus Camphen und Bleitetraacetat entstehenden Enolacetats erhalten worden waren, gehören nicht hierher, da sie, wie später W. Hückel und H. G. Kirschner[6]) gezeigt haben, in Wirklichkeit die beiden stereoisomeren R-Homocamphenilole sind.

Aus allen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß Hendersons und Sutherlands Camphenilanol vom Schmp. 77°, mit dem sauren Phthalat Schmp. 153° und p-Nitrobenzoat Schmp. 89—90°, eines der beiden Isomeren in reinem Zustande gewesen ist, während Lipp möglicherweise mit seinem 10° höher schmelzenden p-Nitrobenzoat das andere Isomere wenigstens als Derivat rein herausgearbeitet hat. Daß Henderson und Sutherland aus den beiden stereoisomeren Säuren denselben Alkohol erhalten haben, braucht nicht wunderzunehmen, weil in dem stark alkalischen Medium bei der Reduktion nach Bouveault eine Konfigurationsänderung an dem dem Carboxyl benachbarten Kohlenstoffatom stattgefunden haben könnte.

Dennoch liegen, wie das Nacharbeiten eines Teiles der Arbeit von Henderson und Sutherland, sowie weitere Versuche ergeben haben, die Verhältnisse nicht so einfach. Ihr Camphenilanol, das in ganz reinem Zustande bei 81° schmilzt — Isocamphanol I —, gehört zwar mit dem p-Nitrobenzoat vom Schmp. 89—90° zusammen, aber nicht mit dem Phthalat vom Schmp. 153°. Dieses liefert vielmehr bei der Verseifung das isomere Isocamphanol II vom Schmp. 68°. Dieses wurde bei der Reduktion des Camphenilansäure-methylesters zwar nicht ganz, aber doch fast sterisch einheitlich erhalten. Die Reduktion des Isocamphenilansäure-methylesters wurde bislang nicht nachgearbeitet, es erscheint aber sehr wohl möglich, daß bei einer Nachprüfung die Reduktionsprodukte der isomeren Ester sich als verschieden herausstellen. Da aus den Angaben von Henderson und Sutherland nicht hervorgeht, ob sie ihr Phthalat nur aus dem Rohprodukt der Reduktion hergestellt haben, ist anzunehmen, daß sie es versäumt haben, ihr Camphenilanol vom Schmp. 77° nochmals in das Phthalat überzuführen. Sie werden eine Spitzenfraktion vom Schmp. 153° erhalten, aber ein etwas niedriger schmelzendes Phthalat verseift haben. Da das isomere Phthalat bei 144,5° schmilzt, mit dem das vom Schmp. 153° nur ganz geringfügige Depression gibt, die meisten, auch an dem niedriger schmelzenden Phthalat reichen Mischungen infolge Mischkristallbildung etwas höher als 144,5° schmelzen, ist es verständlich, daß sie beide Phthalate verwechselt haben können.

[5]) Ber. **70**, 959 (1937).
[6]) Ber. **80**, 41 (1947).

Das Isocamphanol II, Schmp. 68°, Phthalat 153,5—154°, entsteht bei der Reduktion des Camphenilan-aldehyd-enolacetats mit Natrium und Alkohol nach Semmler als überwiegendes Reaktionsprodukt, doch lange nicht so rein wie das Isocamphanol I aus Camphenilansäuremethylester. Die Reinigung über das Phthalat war infolgedessen langwierig, das isomere Phthalat konnte dabei nicht gefaßt werden.

Beide Isocamphanole entstehen in einem Mengenverhältnis, das eine Isolierung von jedem der beiden Isomeren gestattet, bei der katalytischen Hydrierung von Camphenilan-aldehyd-enolacetat in Eisessig. Die Trennung wurde über die Phthalate wie über die p-Nitrobenzoate durchgeführt.

Das von Lipp erhaltene p-Nitrobenzoat, das er mit einem Nitrobenzoat aus dem nach Semmler hergestellten Isocamphanol identifiziert hat, ist ein nicht ganz isomerenfreies Derivat vom Isocamphanol II gewesen. Sein Dinitrobenzoat dagegen gehört keinem der beiden Isocamphanole zu, da das von I bei 86°, das von II bei 90,5—91° schmilzt. Es muß daher aus einem anderen Alkohol stammen, der in dem bei der Reduktion von ω-Nitrocamphen entstandenen Gemisch enthalten ist.

Die Identifizierung der beiden Isocamphanole und ihrer Derivate wird dadurch erschwert, daß sie in erheblichem Umfange Mischkristalle miteinander bilden; infolgedessen liegen die Schmelzpunkte der meisten Mischungen zwischen denen der Komponenten. Geringe Zusätze des höher schmelzenden Isomeren drücken den Schmelzpunkt des niedriger schmelzenden nur unwesentlich herab, so beim Isocamphanol selbst um höchstens 1°, beim Phthalat um etwa 3°; bei größeren Zusätzen steigen die Schmelzpunkte kontinuierlich an. Die Kristallform der Isomeren ist aber gleichwohl verschieden. Deswegen wurden die Isocamphanole, ihre sauren Phthalate und p-Nitrobenzoate auch kristallographisch charakterisiert[7]).

Isocamphanol I, Schmp. 81°	*Isocamphanol II*, Schmp. 68°
im Geruch etwas an Menthol erinnernd, mit einem Einschlag an Camphergeruch. Hexagonal, starke Doppelbrechung	im Geruch typisch an Campher und Borneol erinnernd Hexagonal, mäßige Doppelbrechung.
Phthalat, Schmp. 143,5—144,5	Phthalat, Schmp. 153,5—154°
Tetragonale Prismen mit undeutlich entwickelten Endflächen, mäßige Doppelbrechung	Monoklin, wahrscheinlich prismatisch (holoëdrisch) starke Doppelbrechung
p-Nitrobenzoat, Schmp. 89°	p-Nitrobenzoat, Schmp. 103°
Hexagonal, schwache Doppelbrechung.	Rhombisch-bipyramidal (holoëdrisch), starke Doppelbrechung

[7]) Sämtliche Schmelzpunkte sind mit geeichten Anschütz-Thermometern bestimmt und korrigiert.

Beschreibung der Versuche

Camphenilan-aldehyd wurde nach den Angaben von J. Bredt und W. Jagelki[8]) durch Oxydation von optisch inaktivem Camphen mit Chromylchlorid gewonnen. Dabei wurden in verschiedenen Ansätzen mit 40—50 g Camphen Ausbeuten von 22—25% des bei 80—82° schmelzenden Aldehyds erreicht, während Bredt und Jagelki nur 15% angeben. Aus den mit Sodalösung vom Aldehyd getrennten sauren Oxydationsprodukten wurde Camphenilansäure vom Schmp. 65°. Sdp. 147°/14 in einer Menge von etwa 10% des angewandten Camphens herausgearbeitet.

Das Enolacetat des Camphenilanaldehyds wurde aus diesem durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und frisch geschmolzenem (!) wasserfreien Natriumacetat nach der Vorschrift von F. W. Semmler gewonnen. Sdp. 113 bis 117°/11, Ausbeute 40 g aus 46 g Aldehyd.

Isocamphanol aus Camphenilan-aldehyd-enolacetat

I. 39 g Enolacetat wurden in 400 ccm abs. Alkohol gelöst und durch allmähliche Zugabe von 78 g Natrium unter weiterem Zusatz von Alkohol reduziert. Erhalten wurden 19 g Isocamphanol vom Sdp. 116°/15 mit dem umscharfen Schmp. 58—60°. Das daraus durch Erhitzen mit Phthalsäureanhydrid auf 150° dargestellte saure Phthalat schmolz unscharf bei 143—144°. Aus ihm wurde durch oftmaliges Umkristallisieren, wechselweise aus Benzol und Essigester, ein bei 153,5—154° schmelzendes saures Phthalat rein herausgearbeitet; ein zweites ist zweifellos auch zugegen, ließ sich aber nicht rein gewinnen.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,49	H 7,33
	Gef. » 71,14	» 7,31

Bei der Aufarbeitung der neutralen Anteile wurde neben geringen Mengen Isocamphanols und nicht umgesetzten Enolacetats das neutrale Phthalat des Isocamphanols erhalten, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 96—98° zeigte und weiße, miteinander verfilzte Nadeln bildet.

$C_{28}H_{34}O_4$	Ber. C 76,67	H 8,73
	Gef. » 76,65	» 8,68

Die Verseifung des sauren Phthalats gab ein scharf bei 68° schmelzendes Isocamphanol.

$C_{10}H_{18}O$	Ber. C 77,88	H 11,76
	Gef. » 77,82	» 11,67

Die Verseifung des neutralen Phthalats gab ein bei 70,5° schmelzendes Isocamphanol, das geringe Menge des höher schmelzenden Isomeren enthält.

p-Nitrobenzoat aus Isocamphanol: Schmp. 68°: Schmp. 103° scharf (aus Petroläther).

$C_{17}H_{21}O_4N$ Ber. N 4,58 Gef. N 4,75

3,5-Dinitrobenzoat. Schmp. 86° scharf (aus Petroläther).

$C_{17}H_{20}O_6N_2$ Ber. N 8,04 Gef. N 8,34

II.[9]) 20 g Enolacetat wurden in 40 ccm Eisessig gelöst und mit 0,5 g Platinmohr nach Willstätter hydriert. In 8 Stunden wurden 2860 ccm H_2 (Ber. 2580 ccm) aufgenommen; obwohl die Hydrierung noch weiterging, wurde sie

[8]) A. **310**, 112 (1900).

[9]) Diesen Versuch hat bereits Ende 1944 Hans Harder in Breslau durchgeführt; er war bei der Trennung der Phthalate bereits bis zur Reingewinnung des bei 153,5—154° schmelzenden Phthalats gelangt.

dann unterbrochen. Das Reaktionsprodukt bestand aus 3 g Isocamphan, Sdp. 55—65°/15 und 13,5 g Isocamphanolacetat, Sdp. 119—121°/15. Das gereinigte, zuletzt über Natrium destillierte Isocamphan schmolz bei 59°. Sdp. 161—163°/760, 63°/15.

Das Isocamphanol-acetat gab bei der Verseifung ein unscharf bei 58° schmelzendes Isocamphanol vom Sdp. 116—117°/16.

Sein saures Phthalat ließ sich durch oftmaliges Umkristallisieren aus Benzol und Essigester in zwei Komponenten vom Schmp. 153,5—154° und 146° trennen. Durch Mischschmp. und Kristallform erwies sich die eine mit dem Phthalat identisch, das aus dem bei der alkalischen Reduktion des Enolacetats entstandenen Isocamphanol erhalten worden war, die andere mit dem Phthalat des aus Camphenilansäure-methylester erhaltenen Isocamphanols.

Vom anfallenden neutralen Phthalat konnte nur eine Komponente in nicht ganz reinem Zustande, Schmp. 98—99°, herausgearbeitet werden. Bei der Verseifung wurde daraus ein Isocamphanol vom Schmp. 71—72° erhalten. Den gleichen Schmp. zeigte ein Isocamphanol, das bei der Verseifung eines nicht ganz einheitlichen Phthalats vom Schmp. 152—153° entstanden war (zur Verseifung der Spitzenfraktion vom Schmp. 153,5—154° reichte deren Menge nicht aus).

Die Trennung der beiden Isomeren über die p-Nitrobenzoate, die aus Petroläther umkristallisiert wurden, war rascher durchzuführen, lieferte aber keine ganz so reinen Produkte wie die Trennung über die sauren Phthalate: Schmp. 91° (statt 89°) und 98—99° (statt 103°). Auch hier erfolgte die Identifizierung durch Mischschmp. und Kristallform. Das aus nur 0,3 g Isocamphanol-Gemisch erhaltene 3,5-Dinitrobenzoat schmolz nicht ganz scharf bei 87—88°, ist also auch noch ein Gemisch der beiden Isomeren (vgl. unten).

Isocamphanol aus Camphenilansäure-methylester

Camphenilansäure-methylester wurde aus der bei 65° schmelzenden Camphenilansäure mit Diazomethan gewonnen, Sdp. 104°/22. Henderson und Sutherland haben den Ester mit Methylschwefelsäure hergestellt; ihr Verfahren wurde deshalb nicht gewählt, weil dabei eine Konfigurationsänderung an dem das Carboxyl tragenden Kohlenstoffatom möglich erscheint.

9,5 g Ester wurden in 40 g abs. Alkohol gelöst und mit 8 g Natrium reduziert. Erhalten wurden 3,8 g Isocamphanol (= 47% d. Th.) vom Schmp. 68—71°, Sdp. 116°/15.

Das daraus dargestellte saure Phthalat vom Schmp. 141—142° war fast einheitlich; durch Umkristallisieren aus Benzol stieg der Schmp. rasch auf 143,5—144,5° und änderte sich beim Umkristallisieren aus Essigester nicht weiter. Eine Mischprobe mit dem isomeren Phthalat vom Schmp. 153,5—154° drückte den Schmp. auf 142° herab; tiefer sank er auch bei verschiedenen Mischungsverhältnissen nicht.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber.	C 71,49	H 7,33
	Gef.	» 71,18	» 7,20

Das auch hier wieder anfallende neutrale Phthalat schmolz scharf bei 101,5°.

$C_{28}H_{38}O_4$	Ber.	C 76,67	H 8,73
	Ber.	» 76,54	» 8,54

Die Verseifung des sauren Phthalats ergab ein nach der Vakuumdestillation scharf bei 81° schmelzendes Isocamphanol.

$C_{10}H_{18}O$	Ber.	C 77,88	H 11,76
	Gef.	» 77,74	» 11,65

Die Verseifung des neutralen Phthalats ergab einen nicht ganz so einheitlichen Alkohol vom Schmp. 79,5°.

Das bei 81° schmelzende Isocamphanol wurde in sein p-Nitrobenzoat übergeführt, aus Petroläther Schmp. 89°.

$C_{17}H_{21}O_4$ Ber. N 4,58 Gef. N 4,86

3,5-Dinitrobenzoat Schmp. 90,5—91° aus Alkohol; Mischschmp. mit seinem Isomeren 86—87°.

Über die Methylester der Mono- und Difluorborsäure

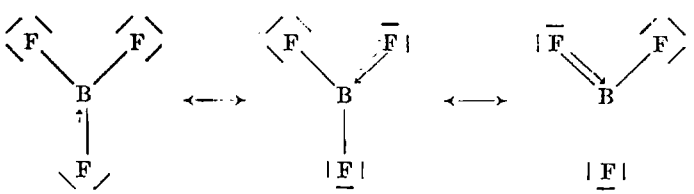
Von *Josef Goubeau* und *Karl Ernst Lücke*[1])

(Aus dem Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen)

(Mit 7 Fig. im Text)

(Eingelaufen am 15. Nov. 1951)

Aus dem Unterschied in den Bindekräften und Abständen zwischen BF_3 und BF_4 kann der Schluß gezogen werden[2]), daß im BF_3 die erhöhte Bindekraft auf die Mesomerie folgender kanonischer Strukturen zurückzuführen ist:

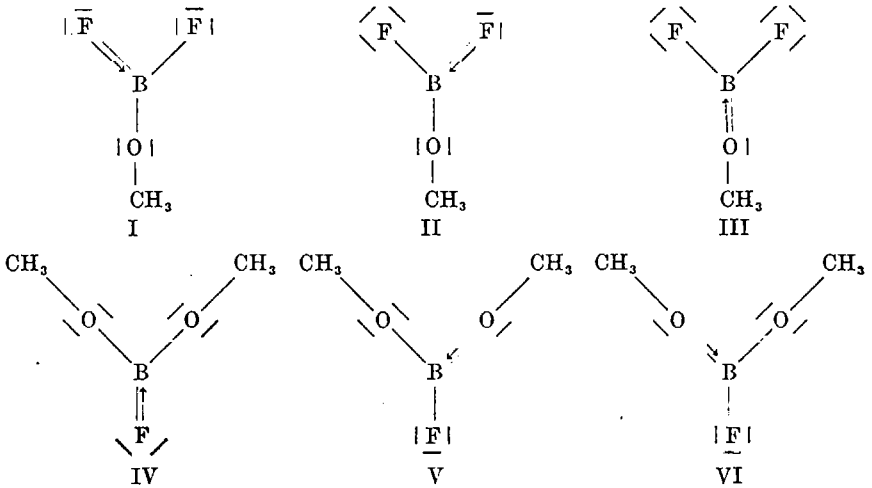


Zur weiteren Klärung dieses Bindungsproblems der Borchemie überlegten wir, daß bei ungleichen Substituenten am Bor die drei möglichen mesomeren Formen nicht mehr gleichwertig sind, so daß auf diese Weise eventuell Bindungsordnungen über $1^1/_3$ zu erwarten sind. Diese mußten sich in den Molekül-Spektren äußern. Da Doppelbindungen in der ersten Periode am stabilsten sind, und da wir

[1]) Vgl. K. E. Lücke, Dissertation Universität Göttingen.

[2]) J. Goubeau und W. Bues, Ztschr. anorg. Chem. im Druck, vgl. auch H. A. Lévy und L. O. Brockway, Am. Soc. 59, 2085 (1937).

möglichst einfache Moleküle anstrebten, so wählten wir als Beispiele BF_2OCH_3 und $BF(OCH_3)_2$, die beide bereits von V. Gasselin[3]) beschrieben wurden. Für diese lassen sich folgende mesomere Formeln aufstellen:



Form I und II bzw. V und VI sind jeweils gleichwertig. Dagegen müssen sich die Formen III bzw. IV von den anderen unterscheiden, da die Einbeziehung eines freien Elektronenpaares für die koordinative Bindung beim Sauerstoff leichter geht als bei Fluor, wie von der Bildung normaler Koordinationsverbindungen her bekannt ist. Es wird deshalb bei BF_2OCH_3 die Form III überwiegen, d. h. es ist eine B—O-Bindekraft zwischen $1^1/_3$ bis maximal 2,0 zu erwarten. Beim $BF(OCH_3)_2$ gilt dies entsprechend für die beiden Formen V und VI, so daß dort Werte für die B—O-Bindung über 1,33 bis maximal 1,50 auftreten können. Genaue Werte lassen sich kaum voraussagen, da über den procentualen Anteil der einzelnen Formen keine quantitativen Voraussagen zu machen sind.

Diskussion der Ergebnisse

Difluorborsäure-methylester

In Übereinstimmung mit den Befunden von V. Gasselin[3]) konnte aus Bortrifluorid und Borsäuremethylester der Difluorborsäure-methylester als eine bei 41,9° schmelzende und bei 85,2° destillierende, farblose Substanz erhalten werden. Eine Molekulargewichtsbestimmung konnte nur im Gaszustand durchgeführt werden, da kein geeignetes Lösungsmittel aufzufinden war. Alle diese

[3]) Ann. chim. phys. VII **3**, 1 (1898), vgl auch u. a. H. G. Cook, J. D. Hett, B. C. Saunders und G. J. Staccy, Chem. Soc. **1950**, 3125.

Bestimmungen zeigten, daß BF_2OCH_3 im Dampfzustand monomer ist. Die aus der Dampfdruckkurve ermittelte Verdampfungswärme von 15,6 kcal/Mol und die daraus berechnete abnorm hohe Troutonsche Konstante von 43,5 cal/Mol,grad, weist jedoch eindeutig auf Assoziation, und zwar auf Dimerisation in der flüssigen Phase hin, da sich dann der normale Wert von 21,7 ergibt.

Zum genaueren Studium dieser Verhältnisse wurden von verschiedenen Substanzmengen p-T-Diagramme aufgenommen, die

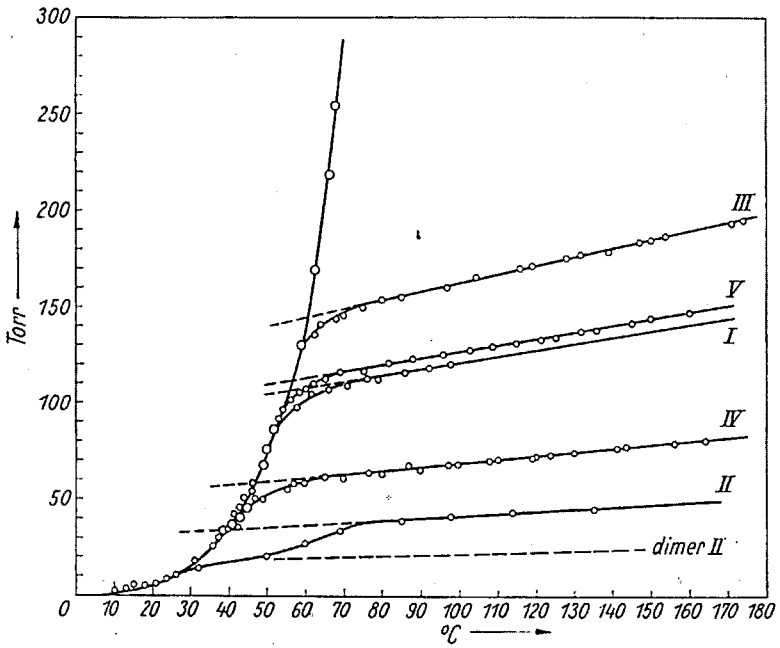


Fig. 1. p-t-Diagramm verschiedener Proben von BF_2OCH_3

in Fig. 1 wiedergegeben sind. Bis zum Verdampfen der Substanz liegen alle Meßpunkte auf der Dampfdruckkurve. Dann weichen sie in einer Kurve ab, um rasch in eine Gerade überzugehen, wie sie dem Verhalten eines idealen Gases entspricht. Da bei II, III und IV die eingewogene Menge und das Volumen bekannt war, so konnte für den geradlinigen Teil der Kurven das Molekulargewicht als genau monomer ermittelt werden. Dies bedeutet, daß über 80° alles monomer vorliegt und die Assoziation von 75° an abwärts beginnt. Es liegt deshalb nur ein kleines Gebiet vor, in dem im Gaszustand Assoziation eintritt, deshalb kann nichts Sicheres über den Assoziationsgrad ausgesagt werden. Lediglich aus der Kurve II läßt sich, allerdings reichlich unsicher, das Einbiegen der Kurve bei der dimeren Form vermuten. Unter Voraussetzung der Dimerisation, die

durch andere Gründe noch belegt werden kann, lassen sich die Dissoziationsgrade aus den Meßpunkten berechnen. In Tab. 1 sind einige gemittelte α-Werte angegeben, die der Druckabhängigkeit des Gleichgewichtes wegen nur zum Überblick geeignet sind.

Tab. 1. Dissoziationsgrade α für verschiedene Temperaturen

t° C	46°	50°	55°	60°	65°	70°
α	0,60	0,70	0,78	0,88	0,94	0,98

Damit lassen sich die K-Werte des Gleichgewichtes und mit sehr großer Unsicherheit auch die Dissoziationswärme zu 40 ± 5 kcal/Mol errechnen. Diese Zahl liegt in der Größenordnung, wie sie für ähnliche Verbindungen beobachtet wurde: Al_2Cl_6(29,0 kcal/Mol), $Al_2(CH_3)_6$ (20,2 kcal/Mol). Aus Unregelmäßigkeiten des Parachorwertes von BF_2OCH_3 haben auch schon E. C. Allen und S. Sugden[4]) Dimerisation gefolgert, allerdings nur zu 80% in der flüssigen Phase.

Demnach liegt in der flüssigen und wohl auch in der festen Phase die dimere Form vor, ein Befund, der weitgehend durch das Raman-Spektrum bestätigt wurde.

Monofluorborsäure-methylester

Das Verhalten dieser Verbindung zeigte einige Anomalitäten. In Übereinstimmung mit V. Gasselin[3]) erhielten auch wir bei Stoffen der Zusammensetzung $BF(OCH_3)_2$ einen konstanten Sdp. von 52,7°. Alle Versuche jedoch zur Bestimmung des Schmp. scheiterten. Bei etwa $-30°$ erstarrte die Flüssigkeit teilweise und die ausgeschiedenen Kristalle zeigten den Schmp. des $(BF_2OCH_3)_2$. Es tritt demnach Dismutation ein nach:

$$2\,BF(OCH_3)_2 \rightleftharpoons BF_2OCH_3 + B(OCH_3)_3$$

wie dies auch bereits von H. Meerwein und Mitarbeitern[5]) u. a. beobachtet wurde. Die sofort anschließende Dimerisation von BF_2OCH_3 ist dann für die weitere Verschiebung des Gleichgewichtes nach rechts verantwortlich zu machen. Diese Annahme wird durch das Raman-Spektrum weitgehend bestätigt. Wird nun durch Abkühlung das $(BF_2OCH_3)_2$ ausgeschieden, so bedeutet dies eine weitere Veränderung des Gleichgewichtes und wiederholtes Auskristallisieren führt schließlich zu einem Produkt, in dem Borsäuretrimethylester weitgehend angereichert ist. Beim Erwärmen dagegen verflüchtigt sich $BF(OCH_3)_2$ als die leichtflüchtigste Verbindung bei 52,7° im Vergleich zu $(BF_2OCH_3)_2$ Sdp. 85,2° und $B(OCH_3)_3$ Sdp. 68°, und da die Dismutation im Dampfraum infolge geringer Wechselwirkung zwischen den Molekülen nicht ein-

[4]) Chem. Soc. **1932**, 760.

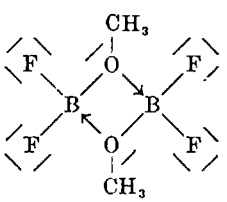
[5]) H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil und G. Willfang, Journ. prakt. Chem. **154**, 83 (1939).

treten kann, so beobachtet man einen konstanten Kondensationspunkt von 52,7°. Demnach ist die Substanz $BF(OCH_3)_2$ nur im gasförmigen Zustande beständig. Aus diesem Grunde erübrigt sich auch die Bestimmung weiterer physikalischer Daten.

Diskussion der Raman-Spektren

Wir hatten uns die Difluorborsäureester für unsere Untersuchungen ausgewählt, da wir ein sehr einfaches, leicht ausdeutbares und eventuell auch berechenbares Raman-Spektrum erwarten durften von 9 Gerüstschwingungen und dazu ungefähr 5 inneren Schwingungen der CH_3-Gruppe, deren Frequenzen ungefähr bekannt sind, also im gesamten 14 Frequenzen. Vergleicht man mit diesen Erwartungen die tatsächlich beobachtete Zahl von 23 Linien, so muß daraus der Schluß gezogen werden, daß entweder mehrere Molekülformen vorliegen (Rotationsisomere) oder daß es sich um Polymerisationsprodukte handelt.

Für die monomeren Zwischenverbindungen BF_2OCH_3 und $BF(OCH_3)_2$ sind als stärkste Linien die symmetrischen Pulsationsschwingungen der Gruppen BF_2O bzw. BFO_2 zwischen den Werten von $B(OCH_3)_3$ (727) und BF_3 (888) ungefähr bei 830 (BF_2OCH_3) und 780 cm^{-1} ($BF(OCH_3)_2$) zu erwarten. Dies konnten wir an einer Reihe derartiger Übergänge nachweisen wie z. B. BCl_3—BBr_3. Da im BF_2OCH_3 die stärkste Valenzschwingung bei 628 cm^{-1} auftritt, so kann in Analogie zum Übergang von $BF_3 \rightarrow BF_4^-$ ($888 \rightarrow 769\ cm^{-1}$)[2]) auf eine starke Schwächung der B—F- bzw. B—O-Bindekräfte geschlossen werden, die nur durch den Übergang zur Koordinationszahl vier durch Polymerisation möglich ist.



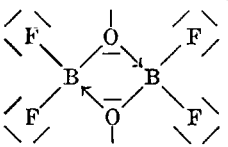
Nimmt man das bei Borverbindungen übliche Brückenmodell an, so ist die gegenüber $BF_3 \rightarrow BF_4^-$ wesentlich stärkere Abnahme der Frequenz von 830 (theor. zu erwarten) auf 628 cm^{-1} durch die weitgehende Schwächung der B—O-Bindung durch die Brückenbindung zu verstehen. Im $BF_3\ OR_2$ z. B. liegt die analoge Schwächung der Grenze F_2B—O bei 660 cm^{-1} [6]).

Demnach spricht das Raman-Spektrum in Übereinstimmung mit den übrigen Eigenschaften von BF_2OCH_3 und in Analogie mit

[6]) Vgl. Dipl.-Arbeit W. Bues, Universität Göttingen 1947.

zahlreichen anderen Borverbindungen[7]) eindeutig für ein dimeres Molekül.

Für dieses sind maximal 24 Gerüstschwingungen zu erwarten und 5 innere Schwingungen für beide CH_3-Gruppen, wenn völlige Entartung angenommen wird. Vereinfacht man dieses Molekül durch Entfernen der CH_3-Gruppen, so wird die Symmetrie erhöht, und die Zahl der Grundschwingungen des Gerüstes erniedrigt sich auf 9. Wenn die beobachtete Zahl von 17 Gerüstschwingungen zwischen den beiden Werten 9 und 24 liegt, so läßt sich sicher sagen, daß die höhersymmetrische Form nicht vorliegen kann, daß aber das Fehlen einzelner Linien leicht verständlich ist durch zufällige Entartung von Schwingungen, die vor allem für die der beiden BF_2-Gruppen sehr wahrscheinlich ist, da diese nur wenig durch die CH_3-Gruppen gestört werden. Da für die einfache Gruppierung



durch die von K. W. F. Kohlrausch und J. Wagner[8]) angegebenen Frequenzgleichungen die Möglichkeit besteht, die Frequenzwerte der Schwingungen des dimeren Moleküls näherungsweise zu berechnen, so führten wir diese unter Benutzung folgender Konstanten durch:

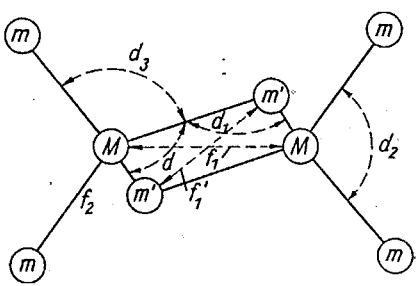


Fig. 2[1]

M = B	= 11	k_1[8])	$= k_{BO}$	= 3,2	10^5 dyn/cm
m = F	= 19	k_2	$= k_{BF}$	= 5,1	10^5 dyn/cm
m' = OCH_3	= 19	$d + d_1 = D$		= 1,0	10^5 dyn/cm
f' = f'_1	= 0	d_2		= 0,8	10^5 dyn/cm
		d_3		= 0,25	10^5 dyn/cm

Das Molekül hat die Symmetrie D_{2h} mit 18 Normalschwingungen, von denen 9 raman-aktiv sind. Von diesen gehören 4 den totalsymmetrischen A_{1g} an (ω_1—ω_4 402, 562, 706, 1333), zwei der Klasse B_{1g} (ω_6, ω_7 346, 991), zwei der Klasse B_{2g} (ω_{11}, ω_{12} 92, 1234) und eine der Klasse B_{3g} (ω_{15} 317).

[7]) Vgl. E. Wiberg und Mitarb.; vgl. u. a. Naturwiss. **35**, 182, 212 (1948).

[8]) Ztschr. phys. Chem. (B) **52**, 185 (1942), Bezeichnung der Kraftkonstanten nach K. W. F. Kohlrausch.

Tab. 2

Raman-Spektren von BF_3, $BF_2O\,CH_3$, $BF(OCH_3)_2$ (A, B und rein), $B(OCH_3)_3$

BF_3[9]	$(BF_2OCH_3)_2$	A $BF(OCH_3)_2$	B $BF(OCH_3)_2$	rein $BF(OCH_3)_2$	$B(OCH_3)_3$[10]
	173(1)				
		199(3)	191(6)		198(2)
			207(6)		
	222(1)				
			245(1)	245(1)	
	292(5)d ?	289(1)			
	321(2)	318(4)	317(6)		320(2)
	373(5)d ?	371(1)	383(1)	383(1)	
480	437(3)	425(1)	426(1)	426(1)	
482			458(1)	458(1)	
		471(1)	485(1)	485(1)	
	505(4)				
	529(4)	524(3)	522(4)		524(1)
			569(0)	569(0)	588(0)
	628(8)	625(2)	627(0)		
			656(0)	656(0)	
	720(1)	726(6)	727(12)		727(6)
	762(0)	766(3)	772(2)	769(5)	
	810(3)	827(0)	840(1)	840(1)	
888 (10)	881(1)		879(0) ?	879(0)	
	925(2)				
	986(5)				
	1010(5)				
		1030(4)	1033(6)		1030(5)
	1072(1)		1072(1)	1072(1)	
		1115(2)	1114(3)		1115(1)
	1168(1)	1171(2)	1166(1)		1174(1)
	1224(1)	1214(1)	1209(2)	1212(3)	
		1285(0)	1261(1)	1273(1)	
		1353(0)	1374(1)	1364(1)	
1449					
	1465(6)d ?	1468(5)	1462(5)		1462(3b)
1501					
			1528(0)	1528(0)	
	2879(4)	2871(4)	2870(6)	2870	2869(6)
	2917(2)				2908(4)
		2944(3)	2946(6)	2945	2940(6)
	2993(8)	2985(3)	2990(3)	2990	2974(5)
					2986(2)

Die mit d ? bezeichneten Linien sind bei einigen Aufnahmen als Doppellinie beobachtet worden, in den übrigen Aufnahmen als extrem breit.

[9]) F. Anderson, E. N. Lassettre und Don M. Yost, J. Chem. Phys. **4**, 703 (1936); **6**, 424 (1938).

[10]) L. Kahovec, Z. phys. Chem. (B) **40**, 135 (1938); **43**, 109 (1939).

In Fig. 3 sind die Ergebnisse dieser Berechnung den gemessenen Werten gegenübergestellt. Dabei wurden $\omega_1 - \omega_4$ als polarisierte Linien stärker dargestellt. Wie zu erwarten, ist die Übereinstimmung zwischen berechneten und beobachteten Frequenzen nicht sehr gut, da die angenommenen Bindekräfte unsicher sind. Dagegen entspricht die allgemeine Verteilung der Frequenzen den Beobachtungen. Dies wird deutlicher, wenn sämtliche berechnete

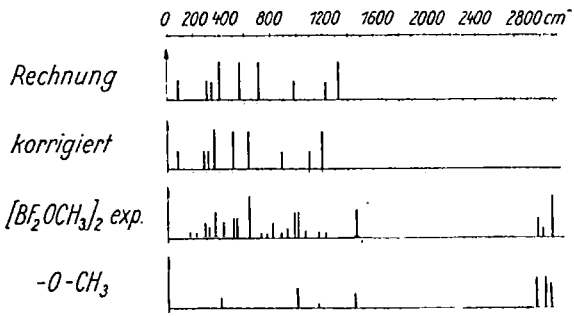


Fig. 3. Vergleich von berechneten und experimentellen Frequenzen für $(BF_2OCH_3)_2$

Frequenzwerte gleichmäßig mit 0,9 multipliziert werden (Fig. 3, korrig.). Die Übereinstimmung in den Frequenzen bis ungefähr 600 cm^{-1} kann dann als befriedigend bezeichnet werden. Bei diesem Versuch darf nicht vergessen werden, daß die Molekel gegenüber dem Modell noch die CH_3-Gruppen trägt, wofür es zwei Möglichkeiten gibt, eine *cis*- und eine *trans*-Anordnung in bezug auf den Viererring . Dies hat auf jeden Fall eine Verringerung der Symmetrie, und dann eine Aufspaltung bestimmter Frequenzen und das Aktivwerden bisher verbotener Linien zur Folge. Die Aufspaltung ist sehr deutlich bei 505, 529 und 986, 1010 cm^{-1} zu beobachten, weniger deutlich tritt sie bei 292 und 373 cm^{-1} in Erscheinung, die lediglich sehr breit beobachtet wurden. Die überzähligen Linien können auf die verringerte Symmetrie zurückgeführt werden. Da über diese keine sicheren Voraussagen möglich sind, so können die Fragen nicht mit Sicherheit beantwortet werden, ob neben der dimeren Form die monomere vorhanden ist — die Linie 810 cm ^{1} kommt als Hinweis dafür in Frage — und ob eine Dismutation in Bortrifluorid, Monofluorborsäure bzw. -borester erfolgt. Auch hierfür könnten die sehr schwachen Linien 720 (1), 762 (0) und 881 (1) sprechen.

Das gefundene Spektrum des geschmolzenen BF_2OCH_3 entspricht weitgehend den Erwartungen für ein dimeres Molekül mit Brückenbindung über die Sauerstoffatome.

Das Spektrum der mit konstantem Sdp. übergegangenen Probe der Zusammensetzung $BF(OCH_3)_2$ (Probe A Tab. 2) zeigt sehr deutlich sämtliche starken Linien des Borsäure-methylesters und des dimeren $(BF_2OCH_3)_2$. Lediglich die Linien 471(1), 766(3), 1214(1), 1285(0), 1353(0) sind neu. Auf Grund der einzigen starken Linie 766(3) darf man, wie später noch etwas ausführlicher erläutert wird, auf das Vorliegen der monomeren Form $BF(OCH_3)_2$ schließen. Legt man diese Deutung dem Spektrum zugrunde, so läßt sich aus

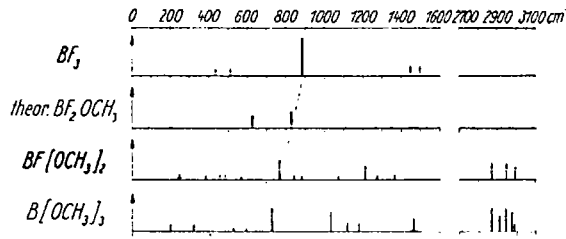


Fig. 4. Ausdeutung des Spektrums von $BF(OCH_3)_2$

den Intensitäten der Linien 625(2), 726(6) und 766(3) das ungefähre Verhältnis der einzelnen Molekülsorten zu

$$(BF_2OCH_3)_2 : BF(OCH_3)_2 : B(OCH_3)_3 = 1:1:2$$

angeben, d. h. ungefähr 80 Mol% der Substanz $BF(OCH_3)_2$ sind bei Zimmertemperatur dismutiert in $(BF_2OCH_3)_2$ und $B(OCH_3)_3$. Die Gleichgewichtskonstante ergibt sich daraus zu $\sim 0{,}25$.

Das Spektrum der Probe B, die durch mehrmaliges Auskristallisieren von $(BF_2OCH_3)_2$ bei tiefen Temperaturen erhalten wurde, lehrt, daß durch Entfernung dieses Produktes aus dem Gleichgewicht dieses sehr stark nach der Seite des Borsäure-methylesters verschoben wurde, und daß tatsächlich $(BF_2OCH_3)_2$ aus dem Gleichgewicht weitgehend entfernt wurde, da dessen stärkste Linie 628 nur noch mit ganz geringer Intensität beobachtet wurde, wobei noch zu bedenken ist, daß es sich gleichzeitig um die von der Quecksilberlinie g angeregte Schwingung 727 cm^{-1} des Borsäure-methylesters handelt. Auch hier liegen noch mehr neue Linien vor, die dem $BF(OCH_3)_2$ angehören. Diese sind mit den überzähligen Linien der Probe A in der Reihe $BF(OCH_3)_2$ rein zusammengestellt. Aus den Intensitäten ergibt sich für Probe B ein Verhältnis von 85% $B(OCH_3)_3$ und 15% $BF(OCH_3)_2$, mit denen nach obigen Gleichgewichtskonstanten $\sim$ 1% $(BF_2OCH_3)_2$ im Gleichgewicht stehen, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen.

Ist das Spektrum von $BF(OCH_3)_2$ auch etwas unsicher, so gibt es doch auf die Frage nach der Polymerisation bei Zimmertemperatur eine sichere Aussage. Für ein dimeres Produkt muß die starke Linie wie im $(BF_2OCH_3)_2$ bei 628 erwartet werden, eher noch etwas

tiefer, denn B-O-Bindungen sind schwächer als B—F-Bindungen. Da die stärkste Linie bei 768 cm^{-1} gefunden wird, an der Stelle, an der sie für das monomere Produkt auf Grund all unserer bisherigen Erfahrungen liegen soll, so ist der Schluß auf das monomere Produkt eindeutig. Auch die Gesamtzahl der Linien (18, davon allerdings 4 reichlich unsicher) spricht für die monomere Form. Schwieriger ist die Beantwortung der Frage, wie weit in diesem Molekül die zu Beginn diskutierte Mesomerie, also $1^1/_2$ B-O-Bindungen auftreten. Bei der Unsicherheit und Unvollständigkeit des Spektrums lohnt sich nicht die Mühe einer vollständigen Berechnung der Konstanten. Die normale Lage der zentralsymmetrischen Schwingung spricht dafür, daß die Summe der Bindekräfte so groß ist wie in BF_3 und $B(OCH_3)_3$. Nimmt man für diese Moleküle die $1^1/_3$-Bindung an, so kann daraus geschlossen werden, daß die Summe der Bindekräfte am Bor auch im $BF(OCH_3)_2$ vier ist. Nach Modellrechnungen ist die zentralsymmetrische Schwingung gegen die spezielle Verteilung dieser Bindekräfte, wie z. B. $3\times1^1/_3$ oder $1\times1+2\times1^1/_2$ oder $2\times1+1\times2$, wenig empfindlich. Die zentralsymmetrische Schwingung kann deshalb keine Auskunft über die Verteilung der Bindekräfte geben. Lediglich die drei Frequenzen 1212(3), 1272(1) und 1364(1), die in einem Gebiet liegen, das bei den anderen Verbindungen dieser Reihe frei von Schwingungen ist, deuten an, daß die B O-Bindekräfte höher liegen als im Borsäure-methylester. Betrachtet man weiterhin 840 und 1070 als symmetrische und antisymmetrische O-C-Schwingungen, so spricht die Erniedrigung der Frequenzwerte gegenüber Dimethyläther und auch $B(OCH_3)_3$ für eine verringerte Bindekraft C-O, wohl verursacht durch die verstärkte B—O-Bindung. Demnach lassen sich aus dem Spektrum einige qualitative Hinweise auf eine Verstärkung der B-O-Bindekräfte gegenüber dem Borsäure-methylester herauslesen.

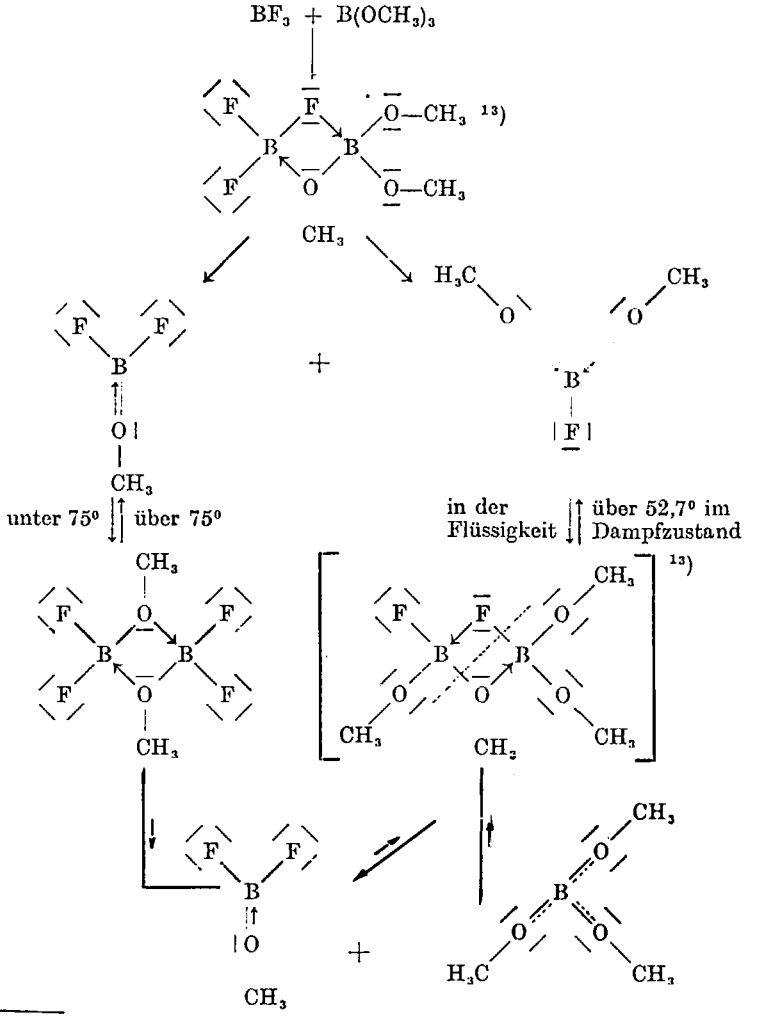
Diskussion der Bindungsverhältnisse

Als auffälligste Beobachtung in der Reihe $BF_3 \rightarrow B(OCH_3)_3$ ergibt sich die starke Dimerisierungstendenz von $BF_2(OCH_3)$, das bei Zimmertemperatur praktisch nur in der dimeren Form vorliegt, und weiterhin die Unbeständigkeit von $BF(OCH_3)_2$. Beide Effekte beweisen eine geringe Stabilität der monomeren Zwischenverbindungen BF_2OCH_3 und $BF(OCH_3)_2$ im Gegensatz zu den entsprechenden Verbindungen der Reihe $BCl_3 \rightarrow B(OCH_3)_3$[11]) und in Übereinstimmung mit dem analogen Verhalten von $H_2B(OCH_3)$ und $HB(OCH_3)_2$[12]).

Diese Instabilität muß mit den besonderen Bindungsverhältnissen zusammenhängen. Legt man die anfänglich angenommene

[11]) E. Wiberg und W. Sütterlin, Z. anorg. Chem. **201**, 1 (1935).
[12]) A. B. Burg, H. J. Schlesinger, Am. Soc. **55**, 4020 (1933).

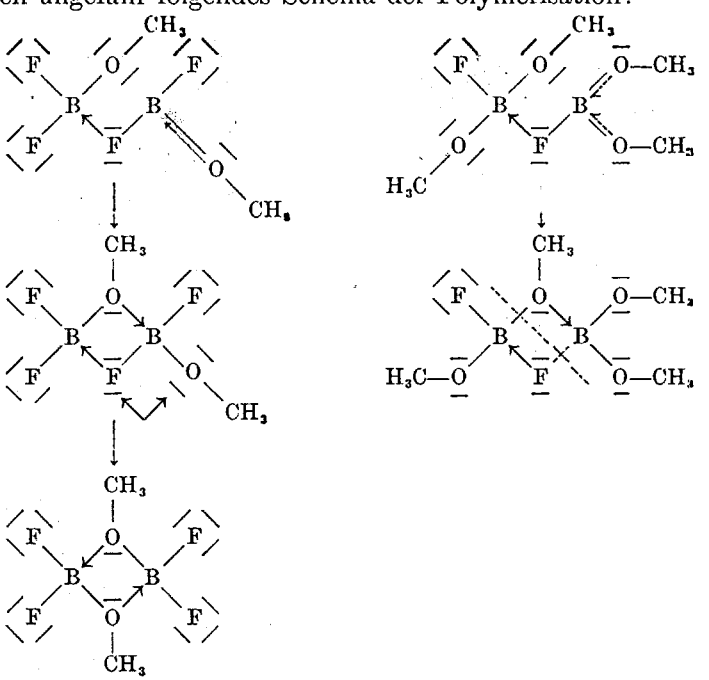
Mesomerie der Diskussion zugrunde, so muß daraus der Schluß gezogen werden, daß eine Verbindung mit koordinativer B←O-Doppelbindung nicht stabil ist, sondern ähnlich wie andere Verbindungen mit polaren Doppelbindungen sehr stark zu Polymerisation neigt. Bemerkenswert ist die Polymerisation zu einem Viererring, der in der organischen Chemie selten gebildet wird. (Truxill-, Truxinsäure, Diketen, verschiedene Cyclobutanderivate). Die B=O-$1^1/_2$-fach Bindung ist bei Zimmertemperatur etwas stabiler, da sie wenigstens



[13]) Diese Zwischenverbindung konnte nicht nachgewiesen werden und muß deshalb als sehr kurzlebig betrachtet werden.

im Gleichgewicht beobachtet werden kann. Auch hier wird man zur Stabilisierung eine Polymerisation annehmen müssen, nur zerfällt hier das Polymerisationsprodukt leicht in $B(OCH_3)_3$ und $(BF_2OCH_3)_2$. Damit ergibt sich vorstehendes Schema, in dem $(BF_2OCH_3)_2$ und $B(OCH_3)_3$ die stabilsten Verbindungen sind, weil in ihnen die Bindungsordnung B O am niedrigsten ist, nämlich 1 bis höchstens $1^1/_3$.

Zum angenommenen Assoziationsvorgang muß noch eine Erklärung gegeben werden. Auf Grund der bekannten Anlagerungsfähigkeiten etwa an BF_3 oder $AlCl_3$ kann unter vergleichbaren Bedingungen dem Sauerstoff die größere Fähigkeit zur Ausbildung einer koordinativen Bindung zugeschrieben werden. Diese verringert sich jedoch mit der Zahl der an Bindungen (auch an Mehrfachbindungen) beteiligten Elektronenpaare, so daß die Fähigkeit, koordinative Bindungen einzugehen, beim Sauerstoff im $BF(OCH_3)_2$ verringert ist und im monomeren BF_2OCH_3 noch geringer. Aus diesem Grunde ist es bei beiden Molekülen plausibel, daß die koordinative Bindung primär über Fluor erfolgt. Diese Anlagerung hat aber bei dem Molekül, das die Koordinationszahl 4 erhalten hat, zur Folge, daß die B O-Bindungen einfach werden und nun diese einfach gebundenen Sauerstoffe für weitere koordinative Bindungen bevorzugt in Frage kommen. Damit ergibt sich für beide Verbindungen ungefähr folgendes Schema der Polymerisation:



Die auffällige Beständigkeit des dimeren $(BF_2OCH_3)_2$ ist auf den Einfluß der beiden Fluoratome zurückzuführen. Sie bewirken die starke Beanspruchung eines freien Elektronenpaares am Sauerstoff der O–CH_3-Gruppe in Richtung einer koordinativen Mehrfachbindung, die als Ursache für die Assoziationstendenz dieser Verbindung betrachtet werden kann. Der Unterschied in den Polarisierbarkeiten oder näherungsweise parallel damit der Unterschied in den Elektronegativitäten zwischen F und O ist für die Instabilität der monomeren bzw. für die Stabilität der dimeren Verbindungen verantwortlich. In diesem Unterschied ist auch der Grund zu suchen für das gänzlich andere Verhalten von Cl_2BOCH_3 und $ClB(OCH_3)_2$. Macht man in Analogie zur OH-Gruppe für die OCH_3-Gruppe die Annahme, daß die Elektronegativität des Sauerstoffes (3,5 eV) verringert wird (etwa um 0,3 eV, ein willkürlicher Wert), so ergibt sich für F und OCH_3 ein Unterschied von 0,8 eV, für Cl und OCH_3 dagegen 0,2 eV. Dadurch bleiben im letzteren Fall die Bindungen von der gleichen Größenordnung wie im BCl_3 bzw. $B(OCH_3)_3$[14]), und damit entfällt auch die Tendenz zur Polymerisation. Demnach können alle wesentlichen Beobachtungen an den gemischten Verbindungen $(BF_2OCH_3)_2$ und $BF(OCH_3)_2$ mit Hilfe der angenommenen Mehrfachbindungen erklärt werden. Daß aber derartige B O-Mehrfachbindungen nicht stabil sind, zeigen die Eigenschaften der untersuchten Stoffe.

Beschreibung der Versuche

Die Ausgangsmaterialien (BF_3 und $B(OCH_3)_3$) zur Darstellung der beiden Verbindungen wurden in der üblichen Weise dargestellt[15]).

Darstellung von BF_2OCH_3. Bei −25° wurde in $B(OCH_3)_3$ BF_3 eingeleitet, da die Reaktion unter beträchtlicher Wärmeentwicklung vor sich ging. Nach einiger Zeit begann BF_2OCH_3 auszukristallisieren. Um eine Verstopfung des Einleitungsrohres zu vermeiden, wurde die Temperatur auf etwa +40° erhöht und BF_3 weiter eingeleitet bis nichts mehr aufgenommen wurde. Das so gewonnene Rohprodukt wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt. Neben einer sehr geringen Menge Vorlauf ging die Hauptmenge bei 86° über.

Analysen: Bor (Titration in Gegenwart von Mannit)
Gef. B 12,3, 11,9, 11,9.

Fluor (als PbClF mikroanalytisch)
Gef. F 47,6, 47,8.

C- und H-Bestimmung (Verbrennung)
Gef. C 14,91, 14,69, H 3,91, 3,77.

Mittelwert:	B = 12,0%	F = 47,7%	C = 14,80 %	H = 3,84%
theoretisch:	B = 13,5%	F = 47,6%	C = 15,0 %	H = 3,82%

Mit Ausnahme der Borwerte, deren Bestimmung durch die Gegenwart von Fluor gestört wurde, wie wir später durch eingehende Versuche nachweisen konnten, stimmen die Analysenwerte gut.

[14]) Vgl. M. Rahtz, Dissertation, Göttingen 1948.
[15]) J. Goubeau und U. Böhm, Z. anorg. Chem. **266**, 161 (1951).

Darstellung von $BF(OCH_3)_2$

a) Je 30 ccm BF_2OCH_3 und $B(OCH_3)_3$ wurden in einem Kölbchen zusammengegeben und mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 Tropfen in der Minute in einer Jantzen-Kolonne destilliert. Die Substanz ging von Anfang an bei 52,7° über und siedete während der ganzen Destillation konstant innerhalb 0,1°.

b) Eine zweite Darstellung erfolgte durch Einleiten von BF_3 in $B(OCH_3)_3$. Die Reaktion wurde unterbrochen, sobald sich die ersten Kristalle von BF_2OCH_3 zeigten. Das Reaktionsgemisch wurde in der in Fig. 5 wiedergegebenen Apparatur unter Feuchtigkeitsausschluß bei —35° umkristallisiert. Die flüssige Substanz befand sich über der Fritte F und wurde durch schwaches Durchsaugen von trockener Luft von C aus am Durchlaufen verhindert. Der Rührer G sorgte für gleichmäßige Abkühlung. Nach einiger Zeit wurde von den gebildeten Kristallen abgesaugt und das Filtrat in E aufgefangen. Das Verfahren wurde mehrmals wiederholt.

Die Angabe von Analysenzahlen erübrigt sich, da die Untersuchungen lehrten, daß keine einheitliche Substanz in der flüssigen Phase vorliegt.

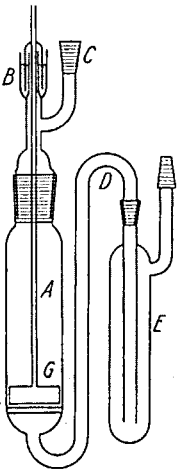


Fig. 5.

Physikalische Messungen an BF_2OCH_3

Die Schmp.-Bestimmung erfolgte in dünnwandigen, nicht zu engen Röhrchen, in denen die zunächst geschmolzene Substanz durch Drehen über die Wandung

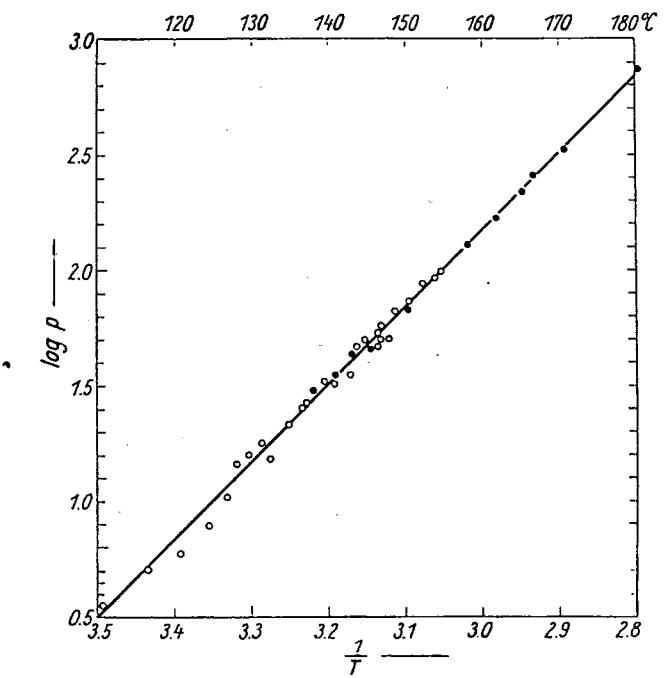


Fig. 6. Dampfdruckkurve von $(BF_2OCH_3)_2$.

verteilt wurde. Beim Abkühlen bildeten sich dann lange, deutlich ausgeprägte Nadeln. Da die Substanz sehr zu Unterkühlungen neigte, so konnte nur der Schmp. zu 41,9° gemessen werden, nicht aber der Erstarrungspunkt.

Die Siedepunktsbestimmung erfolgte nach A. Schleiermacher[16]) und ergab 84,7° (749 mm), 84,6° (746 mm), 84,6° (756 mm) korrigiert für 760 mm 85,2°.

Die Molekulargewichtsbestimmung erfolgte nach V. Meyer bei der Temperatur des siedenden Xylols. Die Meßwerte sind in Tab. 3 zusammengestellt. b = Barometerstand, h = Höhe der verbliebenen Wassersäule in mm, p' = Wasserdampfpartialdruck, p = korr. Druck, M = Molekulargewicht.

Tab. 3

Substanz.	T	b	h	p'	V	p	M
0,0194 g	297,4°	748	370	20	7,2	700,7	71,2
0,0503 g	298,6°	748	314	21	17,4	703,9	76,0
0,1213 g	297,4°	754	191	19	38,5	719,5	81,1
	Mittel: 76,1 ± 5				Ber. 79,8		

Die Dampfdruckkurve wurde in einem Isoteniskop gemessen. Wie Fig. 6 zeigt, liegen die Meßpunkte auf einer Geraden. Aus der Neigung der Geraden errechnet sich für die Verdampfungswärme 15,6 kcal und daraus die Trouton-Konstante zu 43,5 cal/Mol, grad.

In einer ähnlichen Apparatur, die in Fig. 7 dargestellt ist, und die das Einwägen von Substanzproben in das Isoteniskop erlaubt, wurden für verschiedene Substanzproben die p-T-Diagramme aufgenommen. Vor Beginn der Messungen wurde durch Auswägen mit Wasser das Volumen des Isoteniskop-Kolbens E von der Kapillare d bis zur Mitte des linken Schenkels des Differentialmanometers D bestimmt, sowie des Wägeröhrchens W von der Kapillare C bis zum Zerschlagventil V. In die sorgfältig getrocknete Apparatur wurde die Substanz in A eingefüllt und evakuiert mit Kühlung bei A. Durch Kühlung bei B konnte ein Vorlauf der Substanz kondensiert und durch Abschmelzen entfernt werden. In gleicher Weise wurde nach W die benötigte Substanzmenge kondensiert und dann gleichfalls bei C abgeschmolzen. Unter Berücksichtigung des Auftriebes konnte die Substanz in W gewogen werden. Nach neuerlicher Zusammensetzung der Apparatur und Evakuierung konnte nach Öffnen des Zerschlagventils die bekannte Substanzprobe quantitativ nach E sublimiert und abgeschmolzen werden. In einem Schwefelsäurebad wurde die Temperatur ungefähr von 10 zu 10° variiert, die zugehörigen Drucke konnten abgelesen werden. Bei Temperaturen über 100° wurde der Quecksilberdampfdruck subtrahiert. Die Ergebnisse der fünf Meßreihen sind in Fig. 1 zusammengestellt:

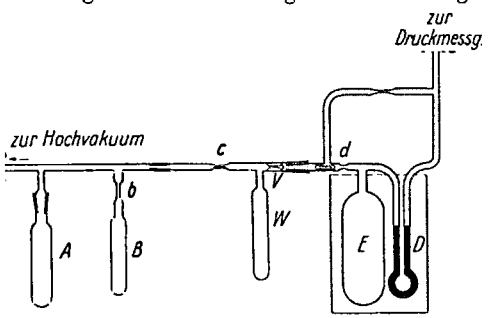


Fig. 7. Apparatur zur Bestimmung der p-t-Diagramme verschiedener Proben von $(BF_2OCH_3)_2$ (vgl. Fig. 1).

[16]) B. **24**, 944 (1891).

I.	Meßvolumen	222 ccm		
II	„	209 ccm,	Einwaage	29,2 mg
III.	„	242,5 ccm,	„	134,9 mg
IV.	„	242,5 ccm,	„	58,4 mg
V.	„	245 ccm		

Aus dem geradlinigen Teil der Kurven II, III und IV, dem bekannten Reaktionsvolumen und den Einwaagen ergibt sich das Molekulargewicht der Substanz zu 79,8 bzw. 79,6 gegenüber theor. für BF_2OCH_3 79,8.

Physikalische Messungen an $BF(OCH_3)_2$

Versuche zur Bestimmung des Schmp. scheiterten, da die Substanz nicht einheitlich erstarrte. Die zunächst ausgeschiedenen Kristalle zeigten den Schmp. von BF_2OCH_3. Lediglich der Sdp. erwies sich als konstant und wurde zu 52,7° beobachtet, auch während einer längeren Destillation.

Raman-Spektren von BF_2OCH_3 und $BF(OCH_3)_2$

BF_2OCH_3. Das durch Destillation gereinigte Produkt wurde einer nochmaligen Vakuumdestillation in einer Allglasapparatur unterworfen und schließlich i. V. in das Raman-Röhrchen destilliert. Mit Hilfe von Heizdrähten, die um das Röhrchen gewickelt wurden, konnte der Inhalt auf 60° erhitzt werden. Bei dieser Temperatur wurden alle Aufnahmen ausgeführt. 7 Stunden ohne Filter, 15, 15, 24, 24, 48 Stunden mit e-Filter und 46 und 96 Stunden mit k-Filter unter Benutzung der alten Zeiss'schen Raman-Lampe. Das Mittel aller Aufnahmen, die meistens mehrfach ausgemessen wurden, gibt Tab. 2 wieder.

Es wurden daneben noch Versuche unternommen, Aufnahmen von BF_2OCH_3 im gasförmigen Zustand zu machen. Sie führten bisher noch zu keinen verwertbaren Ergebnissen.

$BF(OCH_3)_2$. Die Aufnahmen erfolgten bei Zimmertemperatur. Zur Anwendung kamen frischdestillierte bzw. filtrierte Proben. Die beiden Proben A und B entstammten den beiden verschiedenen Darstellungsmethoden. Von der Substanz A wurden drei Aufnahmen mit e-Filter und 18 Stunden Belichtungszeit ausgeführt, von B sechs Aufnahmen mit e-Filter, drei zu 6 Stunden und 3 zu 12 Stunden.

Sämtliche Aufnahmen erfolgten mit Agfa-Spektralplatten. Jede Platte wurde mehrfach ausgemessen, zum größten Teil von verschiedenen Beobachtern. Sämtliche Ausmessungen wurden gemittelt und sind in Tab. 2 (S. 43) mit den Spektren von BF_3 und $B(OCH_3)_3$ zusammengestellt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Bereitstellung der Geräte für die Raman-Aufnahmen.

Protofagopyrin und Fagopyrin, die photodynamisch wirksamen Farbstoffe des Buchweizens *(Fagopyrum esculentum)*

Von *Hans Brockmann, Erhard Weber* und *Gottfried Pampus*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 15. November 1951)

Als Buchweizenkrankheit oder Fagopyrismus[1]) bezeichnet man eine seit Jahrhunderten bekannte, zuerst 1536 näher beschriebene[2]) Lichtkrankheit, die bei Pferden, Kühen, Schafen, Ziegen und Schweinen dann auftritt, wenn sie nach Verfütterung von frischen Buchweizenpflanzen dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Sie äußert sich hauptsächlich in einer von mehr oder weniger ausgedehnten Entzündungsprozessen gefolgten, oft von Erregungszuständen begleiteten Reizung und Rötung der Haut und ist auf Tiere mit hellem Fell beschränkt, bei denen genügend Licht an die Haut gelangen kann. 1905 hat Busck[3]) wohl als erster auf die Ähnlichkeit des Fagopyrismus mit den Symptomen der durch fluorescierende Farbstoffe hervorgerufenen Lichtsensibilisierung höherer Tiere, dem sog. „photodynamischen Effekt"[4]) hingewiesen und die Vermutung geäußert, daß Fagopyrismus durch einen fluorescierenden, photodynamisch wirksamen Farbstoff des Buchweizens verursacht wird. Seine Versuche, diesen Farbstoff zu isolieren, waren ebenso wie manche andere[5]) der nächsten drei Jahrzehnte erfolglos, so daß wiederholt Zweifel an der photodynamischen Natur der Buchweizenkrankheit laut geworden sind. Noch 1940 stellte H. F. Blum fest, daß die Existenz einer photosensibilisierenden, für die Entstehung des Fagopyrismus verantwortlichen Substanz im Buchweizen nicht einwandfrei bewiesen sei[6]). Fast zur gleichen Zeit haben Chick und Ellinger[7]) aus getrockneten Buchweizenblüten drei amorphe rote

[1]) Zusammenfassende Darstellung des Fagopyrismus, vgl. H. F. Blum, Photodynamic Action and Diseases caused by Light, Reinhold Publishing Corporation, New York 1941.

[2]) L. Merian, Zeitschr. f. Anat. Physiol. **1915**, 161.

[3]) Mitt. Finsens Medicinske Lysinstitut **9**, 193 (1905).

[4]) Als photodynamischen Effekt bezeichnet man nach dem Vorschlag seiner Entdecker H. v. Tappeiner und A. Jodlbauer allgemein die Photosensibilisierung lebender Zellen durch fluorescierende Farbstoffe. Die Sensibilisierung höherer Tiere ist also nur ein Spezialfall.

[5]) Literatur bei H. F. Blum, l. c. und H. E. W. Lutz und G. Schmid, Bio. Z. **226**, 67 (1930).

[6]) H. F. Blum, l. c. S. 156.

[7]) Chemistry and Industry **1940**, 347; J. Physiol. **100**, 212 (1941).

Farbstoffraktionen abgetrennt, die in Lösung rot fluorescierten und lediglich durch ihre Absorptionsbanden charakterisiert wurden: eine davon war in Tagesdosen von 10 mg pro 100 g Körpergewicht bei Ratten photodynamisch wirksam. Kurz darauf gaben Wender, Gortner und Inman[8]) an, aus blühenden Buchweizenpflanzen drei kristallisierte, rote, rot fluorescierende Farbstoffe isoliert zu haben, die im Tierversuch photosensibilisierende Wirkung zeigten und ebenso wie die Präparate von Chick und Ellinger in ihrem Absorptionsspektrum dem photodynamisch wirksamen roten Hypericum-Farbstoff, dem Hypericin, ähnlich waren. Analysen der chemisch nicht näher untersuchten Farbstoffe wurden nicht mitgeteilt. Bei der Nacharbeitung der Angaben von Wender und Mitarbeitern kamen wir zu abweichenden Ergebnissen, worauf weiter unten näher eingegangen wird.

I. Vorversuche zur Isolierung des Fagopyrins

Eine in ihren Symptomen dem Fagopyrismus gleichende, ebenfalls schon länger bekannte Lichtkrankheit ist der bei Weidetieren nach Verfütterung bestimmter Hypericumarten auftretende Hypericismus[1]), der in jüngster Zeit unter den Schafherden Australiens Schaden angerichtet hat. Er wird durch das schon erwähnte rote, rot fluorescierende, in vielen Hypericumarten vorkommende Hypericin hervorgerufen. Hypericin ist vor einiger Zeit in unserem Institut in kristallisierter Form isoliert[9]) und kürzlich in seiner Konstitution als 4,5,7,4′,5′,7′-Hexaoxy-2,2′-dimethyl-meso-naphthodianthron (III) aufgeklärt worden[10,11]).

Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten haben wir schon vor längerer Zeit mit Versuchen zur Isolierung des photosensibilisierenden, von uns Fagopyrin genannten Buchweizenfarbstoffes begonnen[12]). Als Ausgangsmaterial verwendeten wir getrocknete, feingemahlene Buchweizenblüten, die zunächst erschöpfend mit Äther ausgezogen wurden, um Chlorophyll und andere bei der weiteren Verarbeitung störende Inhaltstoffe zu entfernen. Die anschließende Extraktion mit Methanol lieferte eine rote, rot fluorescierende Lösung, deren Absorptionsspektrum, wie von früheren Bearbeitern angegeben, dem des Hypericins sehr ähnlich war. Überzeugt davon, daß dieses Spektrum dem photosensibilisierenden

[8]) Amer. Soc. **65**, 1733 (1943).

[9]) H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier und M. N. Haschad, Naturw. **27**, 550 (1939); A. **553**, 1 (1942).

[10]) H. Brockmann und E. H. v. Falkenhausen, Naturw. **37**, 540 (1950).

[11]) H. Brockmann, E. H. v. Falkenhausen, R. Neeff, A. Dorlars und G. Budde, Chem. Ber. **84**, 865 (1951).

[12]) Die Versuche wurden 1941 von H. Hammer begonnen und später von E. Sander weitergeführt. Sie mußten, durch die Zeitumstände bedingt, mehrmals unterbrochen werden.

Buchweizen-Farbstoff zukommt, haben wir von Anfang an seine charakteristischen Banden zur qualitativen und quantitativen Kontrolle der Farbstoffanreicherung benutzt. Spektroskopisch haben wir auch — in Übereinstimmung mit anderen Autoren[5]) — festgestellt, daß das Vorkommen des Farbstoffes im wesentlichen auf die Blüten beschränkt ist.

Hypericin läßt sich aus den roten Methanolauszügen der Hypericumblüten durch Salzsäure als farbstoffreiches Rohprodukt abscheiden. Der naheliegende Versuch, auf diese Weise aus dem Methanolextrakt der Buchweizenblüten Fagopyrin auszufällen, war erfolglos, denn nach Zugabe von Salzsäure fiel kein Niederschlag aus. Dagegen kamen wir auf folgendem Wege einen Schritt weiter. Der mit Wasser verdünnte Methanolextrakt wurde mit Butanol extrahiert, das den roten Farbstoff vollständig aufnahm. Bei wiederholtem Durchschütteln des Butanolextraktes mit Pufferlösung vom p_H 12,0 fiel ein schwarzer Niederschlag aus, der die Hauptmenge des Farbstoffes enthielt. Damit war eine erhebliche Anreicherung erzielt. Bei der Extraktion dieses Rohproduktes mit methanolischer Salzsäure ging ein Teil mit roter Farbe in Lösung, der Rest blieb als schwarzes Pulver zurück, das nun mit wäßriger Lauge behandelt wurde. Dabei lösten sich braune Begleitstoffe, aber kein Farbstoff, ein erster deutlicher Unterschied gegenüber Hypericin, das von wäßrigem Alkali leicht mit grüner Farbe aufgenommen wird. Als nun nach Entfernung der Lauge das ungelöst Gebliebene mit methanolischem Alkali digeriert wurde, entstand unter Hinterlassung eines unlöslichen Rückstandes eine tiefgrüne Lösung, aus der auf Säurezusatz der Farbstoff als roter Niederschlag wieder ausfiel. Sein Fagopyringehalt betrug in der unten beschriebenen Weise als Hypericin berechnet 50% und in einem Fall sogar 90%. Da uns von dieser Spitzenfraktion nur geringe Mengen zur Verfügung standen, haben wir auf weitere Reinigungsversuche verzichtet und das beste Präparat sowie ein durch Pyridiniumchlorid daraus erhaltenes Spaltprodukt, das unten näher beschrieben wird, an Hand aller für Hypericin charakteristischen Reaktionen mit diesem verglichen. Auf Grund dieses Vergleiches haben wir in einer vorläufigen Mitteilung[13]) die Vermutung geäußert, „daß Fagopyrin ein Polyoxyderivat des 2,2′-Dimethyl-meso-naphthodianthrons ist, welches sich von Hypericin dadurch unterscheidet, daß 1. eine oder beide nicht α-ständigen Oxygruppen eine andere Stellung einnehmen als im Hypericin, und 2. diese Gruppen mit noch unbekannten Resten ätherartig verknüpft sind".

Dank der charakteristischen Absorptionsbanden des Fagopyrins ließ sich seine Anreicherung bei den vorstehend geschilderten Ver-

[13]) H. Brockmann, E. Weber und E. Sander, Naturwiss. **37**, 43 (1950).

suchen gut mit Hilfe eines Spektralkolorimeters[14]) verfolgen. Da Hypericin und Fagopyrin in Pyridin das gleiche Absorptionsspektrum zeigen, verglichen wir die Pyridinlösung der Fagopyrinfraktionen mit einer Pyridinlösung von bekanntem Hypericingehalt, wobei auf gleiche Intensität der Absorptionsbanden eingestellt wurde. Wir verfuhren also so, als ob Hypericin mit Fagopyrin identisch sei. Den Fagopyringehalt drückten wir dementsprechend in Proc. Hypericin aus (Methode I). Dieser Wert ist ein relatives Maß, das aber auch den absoluten Fagopyringehalt abzuschätzen erlaubte. Denn bei der Ähnlichkeit beider Farbstoffe war anzunehmen, daß ihre Molekulargewichte und die Extinktionen ihrer Absorptionsmaxima keine besonders großen Unterschiede zeigen würden. Auf die farbstoffreicheren Fraktionen ist das Verfahren nicht anwendbar, weil diese in Pyridin nicht löslich sind. Bei ihnen diente konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel.

Ein Vergleich von Hypericin und Fagopyrin wie in Pyridin (Methode I) ist in konz. Schwefelsäure nicht möglich, weil hier die Absorptionsmaxima der beiden Farbstoffe nicht die gleiche Lage haben. Außerdem liegt die Hauptbande des Fagopyrins in Schwefelsäure bei 658 mμ, in einem Bereich also, in dem die Messung mit dem Spektralkolorimeter nicht genau genug ist. Deshalb ermittelten wir bei fagopyrinreichen Fraktionen die Extinktion der Schwefelsäurelösung im lichtelektrischen Kolorimeter*) und nahmen sie als relatives Maß für den Fagopyringehalt. Als im späteren Verlauf unserer Arbeit die Extinktion von kristallisiertem Fagopyrin bestimmt werden konnte, ließ sich in Schwefelsäure auch der absolute Fagopyringehalt der Fraktionen ermitteln (Methode II).

Im folgenden ist bei Angaben über den Farbstoffgehalt immer angeführt, welche der beiden Bestimmungsmethoden verwendet wurde.

Wegen des verhältnismäßig großen Spektralbereiches, der im lichtelektrischen Kolorimeter (rotes Farbfilter) erfaßt wird, fällt die Absorption von Verunreinigungen hier wesentlich mehr ins Gewicht als im Spektralkolorimeter. Aus diesem Grunde lassen sich fagopyrinarme Fraktionen in Schwefelsäure nach Methode II nicht genau genug analysieren. Versuche, den spektralkolorimetrischen Vergleich solcher Fraktionen mit reinem Fagopyrin in methanolhaltigem Phenol, dem einzigen noch in Betracht kommenden Lösungsmittel, durchzuführen, verliefen unbefriedigend, weil reines Fagopyrin in Phenol nur durch längeres Erhitzen in Lösung zu bringen ist. Für fagopyrinarme Fraktionen ist daher Methode I vorläufig am besten geeignet.

[14]) Hellige-Kolorimeter mit Spektralaufsatz.
*) Modell IV nach Dr. B. Lange.

Zur Analyse getrockneter Buchweizenblüten arbeiteten wir diese nach der unten gegebenen Vorschrift bis zur Fraktion I auf und bestimmten deren Fagopyringehalt nach Methode I.

II. Auffindung des Protofagopyrins und Isolierung des Fagopyrins

Die bisher beschriebene Anreicherung des Fagopyrins war erschwert worden durch die Alkali- und Säureempfindlichkeit des Farbstoffes, eine ungewöhnlich starke, während der Aufarbeitung eintretende Abnahme seiner Löslichkeit, und nicht zuletzt durch den geringen und je nach Buchweizensorte schwankenden Farbstoffgehalt der Blüten. Während der kolorimetrisch ermittelte Hypericingehalt der getrockneten Hypericumblüten im allgemeinen etwa 1,2—1,5 g pro kg beträgt und eine Ausbeute von 0,8—1,0 g kristallisiertem Hypericin ermöglicht, enthielten unsere bisher verwendeten Buchweizenblüten getrocknet etwa 150 mg Farbstoff je kg[15]). Da ihre Aufarbeitung verlustreicher ist als die der Hypericumblüten, war günstigenfalls mit einer Ausbeute von etwa 30 mg Reinfagopyrin je kg trockener Blüten zu rechnen.

Unerläßlich für die Reindarstellung des Fagopyrins und seine weitere Untersuchung war daher die Beschaffung großer Mengen Ausgangsmaterials. Statt wie bisher auf kleineren Beeten wurde nunmehr *Fagopyrum esculentum* auf einem Feld von der Größe eines Morgens angebaut. Um ein möglichst ergiebiges Saatgut ausfindig zu machen, legten wir von mehreren Sorten Vorkulturen an und bestimmten in der oben beschriebenen Weise den Fagopyringehalt der Blüten. Zur Aussaat kam eine Sorte, deren Blüten getrocknet 270 mg Farbstoff[15]) im kg enthielten. Die von fünfzig Arbeitskräften in sieben Tagen gepflückten Blüten wogen frisch 250 kg und getrocknet 30 kg.

Da sich bei unseren Vorversuchen gezeigt hatte, daß bei längerer Lagerung der getrockneten Blüten die Ausbeute an extrahierbarem Fagopyrin beträchtlich abnimmt, war es notwendig, die Verarbeitung der großen Blütenmenge schnell durchzuführen. Das ist auf dem oben geschilderten Wege nicht möglich. Wir haben daher ein anderes Aufarbeitungsverfahren entwickelt, bei dem der Farbstoff unter Verzicht auf Anreicherung zunächst möglichst schnell aus den in großer Menge anfallenden Extrakten als lagerbeständiges Rohprodukt abgeschieden wird, und bei dem außerdem das Lösungsmittel sich bequem zurückgewinnen läßt. Der Gang war folgender: Wie beim alten Verfahren wurden die getrockneten, feingemahlenen Blüten erschöpfend mit Äther vorextrahiert, zunächst in Portionen von 1,5 kg, später in Ansätzen von 5 kg. Um die anschließende Extraktion des Farbstoffes möglichst wirkungsvoll zu

[15]) In der oben beschriebenen Weise als Hypericin berechnet.

gestalten, ersetzten wir das bei unseren ersten Versuchen benutzte Methanol durch eine Mischung von Aceton mit 10 Vol.-Proc. Wasser und 4 Vol.-Proc. Eisessig[16]), mit der das Extraktionsgut bei Raumtemperatur perkoliert wurde, bis die Hauptmenge des roten Farbstoffes herausgelöst war. Der Rest ließ sich im Kreisprozeß heiß ausziehen. Bei Verarbeitung von 5 kg Blütenpulver fielen so etwa 230 l Acetonextrakt an, der umgehend bis zur Sirupkonsistenz eingeengt wurde. Einrühren dieses Konzentrates in viel Wasser lieferte einen grauen Niederschlag, der getrocknet ein grauviolettes Pulver bildete. Es diente als Ausgangsmaterial für alle weiteren Anreicherungsversuche und ist im folgenden als Fraktion I bezeichnet.

Für diese aus 1 kg trockner Blüten in Mengen von 40—60 g anfallende, sehr farbstoffarme Fraktion wurde in der chromatographischen Adsorption an Kieselsäure ein wirksames Anreicherungsverfahren gefunden; ein unerwarteter Befund, denn bei den oben beschriebenen, allerdings farbstoffreicheren Präparaten hatte sich die Chromatographie als unbrauchbar erwiesen, teils wegen der Schwerlöslichkeit der Präparate, vor allem aber wegen der sehr festen Bindung an das Adsorbens, die eine vollständige Elution des Farbstoffes unmöglich machte.

Beim Filtrieren der Tetrahydrofuran-Lösung von Fraktion I durch eine Säule von feinkörnigem Kieselgel bildete sich eine rote Farbstoffzone, während beträchtliche Anteile farbstoffreier Begleitstoffe ins Filtrat gingen. Der Farbstoff haftete auch hier recht fest an der Säule, ließ sich aber durch wiederholtes Auswaschen mit salzsäurehaltigem Methanol oder Äthanol eluieren. Aus dem eingeengten Eluat fiel nach Wasserzusatz ein violetter Niederschlag aus, dessen Farbstoffgehalt je nach Qualität des Ausgangsmaterials 5—20% (Methode I) betrug. Bei der kolorimetrischen Bestimmung beobachteten wir, ebenso wie bei manchen anderen Fraktionen, daß die zunächst unscharfen Absorptionsbanden der roten Pyridinlösung nach einiger Zeit intensiver und schärfer wurden. Wir haben die Testlösung daher immer erst nach längerem Aufbewahren kolorimetriert. Die Ausbeute des durch Adsorption gereinigten, im folgenden als Fraktion II bezeichneten Rohfarbstoffes betrug auf 1 kg trockner Blüten berechnet 2—2,5 g. Fraktion II war in allen Lösungsmitteln erheblich schwerer löslich als Fraktion I und ließ sich bei nochmaliger Adsorption an Kieselgel nicht mehr vollständig eluieren.

Nachdem somit die Chromatographie für die weitere Anreicherung von Fraktion II ausschied, haben wir auf die bei unseren ersten Versuchen angewandte Fraktionierung mit Säure und Alkali zurückgegriffen und Fraktion II zunächst mit 2-proc. methanolischer Salz-

[16]) Ein Zusatz von Essigsäure zum Lösungsmittel wurde schon von Chick und Ellinger l. c. angewandt.

säure behandelt. Der unlöslich gebliebene Anteil gab mit methanolischem Alkali digeriert eine grüne Lösung, aus der Säure einen Niederschlag mit 50% Farbstoff ausfällte. Die kolorimetrische Kontrolle dieser Säure-Alkali-Fraktionierung zeigte, daß dabei etwa 60% der in Form von Fraktion II eingesetzten Farbstoffmenge verlorenging.

Nach diesem unbefriedigenden Ergebnis haben wir versucht, ob sich über die Ester des Fagopyrins eine weniger verlustreiche Anreicherung von Fraktion II erzielen läßt; wobei wir von der Annahme ausgingen, daß die größere Löslichkeit der Ester und ihre durch das Fehlen der freien Oxygruppen geringere Adsorptionsaffinität eine wirkungsvolle chromatographische Fraktionierung erlauben würde. Diese Versuche hatten ein unerwartetes Ergebnis. Zwar ließ sich das aus Fraktion II mit Benzoylchlorid-Pyridin erhaltene orangefarbene Benzoylderivat durch Adsorption aus Benzol an Gips in mehrere Fraktionen auftrennen, doch gelang es weder durch Verseifen mit Säure noch durch Alkali, aus diesen Fraktionen Fagopyrin zurückzugewinnen. Vielmehr entstanden dabei rote Verseifungsprodukte mit anderem Absorptionsspektrum als das des Fagopyrins. Wir haben diese merkwürdige Veränderung des Farbstoffes später mit reinem Fagopyrin etwas eingehender untersucht und kommen darauf weiter unten zurück.

Die einzige Methode, von der nach diesen Mißerfolgen noch eine ergiebige Anreicherung von Fraktion II zu erhoffen war, schien uns die fraktionierte Gegenstromverteilung zu sein. Nach längerem Suchen fanden wir, daß sich der Farbstoff der Fraktion II zwischen 50-proc. wäßrigem Methylglykol und Essigester in einem zur Trennung einigermaßen geeigneten Verhältnis verteilt. Ein Zusatz von 5 Vol.-Proc. Butanol zum Essigester brachte den Verteilungskoeffizienten sogar auf den für die Gegenstromverteilung optimalen Wert 1. Die in diesem System in der von N. Grubhofer angegebenen Apparatur[17]) über dreißig Stufen durchgeführte Verteilung von Fraktion II ergab die Verteilungskurve der Fig. 1. Bei der Aufarbeitung wurde der Inhalt der Gefäße 8—18 zunächst eingeengt und dann in viel Wasser gegossen. Der dabei ausfallende Niederschlag enthielt meistens 45% Farbstoff (Methode I), in den Spitzenfraktionen der Gefäße 12—14 lag der Farbstoffgehalt sogar bei 80% (Methode I).

Die fraktionierte Gegenstromverteilung ist zur Anreicherung der Fraktion II die Methode der Wahl. Sie ist der Säure-Alkalifraktionierung dadurch weit überlegen, daß sie etwa 80% des eingesetzten Farbstoffes als angereichertes Produkt liefert. Von den restlichen 20% kann noch ein Teil durch Aufarbeitung der vor und hinter dem Verteilungsmaximum liegenden Fraktionen gewonnen

[17]) Chem. Ing. Technik **22**, 209 (1950).

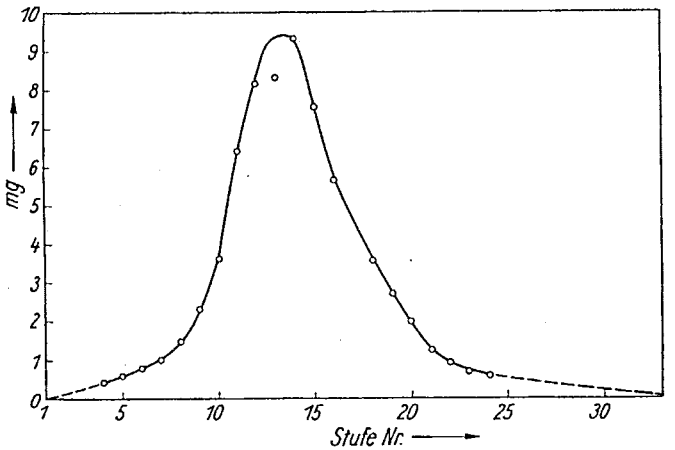


Fig. 1. Fraktionierte Gegenstromverteilung der Fraktion II

werden. Die Verteilung nahm manchmal infolge Bildung schwer zu brechender Emulsionen viel Zeit in Anspruch. Ein Zusatz von Elektrolyten beseitigte zwar die Emulsionen, störte aber das Verteilungsverhältnis des Farbstoffes so stark, daß keine brauchbaren Ergebnisse mehr erhalten wurden.

Nachdem sich im Vorversuch die Gegenstromverteilung bewährt hatte, standen wir vor der Aufgabe, die Gesamtmenge der aus 50 kg Blüten gewonnenen Fraktion II dieser Anreicherungsoperation zu unterwerfen. Dafür benutzten wir eine Verteilungsapparatur nach Grubhofer[17]) mit 20 Gefäßen von je 800 ccm Inhalt, in der Fraktion II in Ansätzen von 5 g über 30 Stufen verteilt wurde. Dabei fiel 60—70% der eingesetzten Farbstoffmenge als ein 50-proc. (Methode I) Konzentrat an. Die aus den Lösungen zunächst i. V. abgedampften Lösungsmittel wurden in einer Destillationsapparatur mit 20 l-Kupferblase und 2,5 m langer, mit Raschig-Ringen gefüllten Kolonne zurückgewonnen.

Der bei diesen Großansätzen erhaltene Farbstoff, im folgenden Fraktion III genannt, war ein violettes Pulver, das zu unserer Überraschung ganz andere Eigenschaften hatte, als die bei den Vorversuchen erhaltenen Fagopyrin-Präparate. Während sich diese in Pyridin, Butanol und Methylglykol nur wenig mit starker, roter Fluorescenz lösten und sowohl von methanolischem Alkali als auch von konz. Schwefelsäure mit grüner Farbe aufgenommen wurden, war Fraktion III in Pyridin, Butanol und Methylglykol mit violettstichig roter Farbe gut löslich, fluorescierte in diesen Lösungsmitteln nicht und zeigte andere und verwaschenere Absorptionsbanden als unsere alten Fagopyrin-Präparate. In methanolischem Alkali und in konz. Schwefelsäure löste sie sich blauviolett.

Wir haben diese Unterschiede zunächst durch die Annahme erklärt, daß mehrere Oxygruppen des nativen Fagopyrins esterartig oder glykosidisch mit Resten verbunden sind, die bei der Alkali- und Säurebehandlung unseres früheren Verfahrens abgespalten werden, bei der vorstehend geschilderten milderen Aufarbeitung jedoch mit dem Farbstoff verbunden bleiben. Durch Alkali- oder Säureeinwirkung hätte Fraktion III demnach in eine Verbindung mit den Eigenschaften unserer ersten Fagopyrin-Präparate übergehen müssen. Das ist, wie Verseifungsversuche gezeigt haben, aber nicht der Fall; Fraktion III blieb dabei unverändert. Schließlich haben sich die Unterschiede zwischen Fraktion III und unseren alten Präparaten in unerwarteter Weise durch die Beobachtung aufklären lassen, daß Fraktion III sich im Licht verändert. Belichtet man nämlich ihre violette Pyridinlösung, so fällt ein dunkelroter Niederschlag aus, der alle Eigenschaften, insbesondere die charakteristischen Absorptionsbanden unserer ersten Fagopyrinpräparate zeigt. Besonders augenfällig verläuft die Photoreaktion in konz. Schwefelsäure; die anfangs blauviolette Lösung wird im Licht grün und entwickelt eine leuchtend rote Fluorescenz. Die Auffindung dieser Photoreaktion, deren Verlauf und deren Bedeutung für die Konstitutionsermittlung des Fagopyrins weiter unten ausführlich erörtert werden, zeigt also, daß der in unserer vorläufigen Mitteilung als Fagopyrin beschriebene Buchweizen-Farbstoff das Photoprodukt einer lichtempfindlichen Vorstufe ist, die wir im folgenden als Protofagopyrin bezeichnen. Damit erhebt sich die Frage, ob überhaupt schon Fagopyrin in der Pflanze vorliegt, oder ob es sich immer erst während der Lagerung und Aufarbeitung der Blüten bildet. Ohne vorläufig einen schlüssigen Beweis zu haben, sind wir davon überzeugt, daß stets gewisse Mengen Fagopyrin neben dem Protofagopyrin in der lebenden Pflanze vorkommen. Sicher ist, daß in unseren im Großansatz aufgearbeiteten Blüten ganz überwiegend Protofagopyrin vorhanden war. Ob seine Menge bei starker Besonnung der Pflanzen zugunsten des Fagopyrins abnimmt, bleibt zu untersuchen.

Daß wir bei unseren ersten Versuchen nur Fagopyrin erhalten haben, erklärt sich durch die geringe Menge des verarbeiteten Farbstoffes, die bei den langdauernden Fraktionierungsversuchen im Tageslicht vollständig in Fagopyrin umgewandelt worden ist. Daß demgegenüber in Fraktion III fast ausschließlich Protofagopyrin vorliegt, ist ebenfalls leicht zu erklären, denn bei ihrer Gewinnung wurden größere Farbstoffmengen in konzentrierteren Lösungen während der lichtarmen Wintermonate verarbeitet.

Die uns zunächst unverständliche, überaus starke Abnahme der Löslichkeit des Fagopyrins während der Aufarbeitung und die

Beobachtung, daß die zur kolorimetrischen Bestimmung verwendeten Pyridinlösungen, wie oben erwähnt, erst nach einiger Zeit die charakteristischen Absorptionsbanden in voller Intensität zeigten, lassen sich nachträglich dadurch erklären, daß wir schon damals Protofagopyrin, und zwar im Gemisch mit Fagopyrin, in Händen hatten.

Präparativ ist die Photoreaktion aus folgendem Grund von Bedeutung. Eine weitere Anreicherung des Protofagopyrins der Fraktion III durch fraktionierte Gegenstromverteilung oder andere Methoden ist uns nicht gelungen. Da sich bei der Belichtung der Fraktion III aus dem Protofagopyrin das erheblich schwerer lösliche Fagopyrin bildet, die anderen Bestandteile von III bei der Belichtung aber sicher nicht ihre Löslichkeit ändern, bietet die Photoreaktion eine ausgezeichnete Möglichkeit zur Abtrennung von Begleitstoffen. Daß dabei das ursprünglich vorliegende Protofagopyrin in Fagopyrin übergeht, stört nicht, weil, wie unten bewiesen wird, die Photoreaktion nichts anderes ist, als die Photocyclisierung eines Helianthron-Ringsystems zum Ringsystem des meso-Naphthodianthrons. Die Konstitutionsaufklärung des Fagopyrins ist demnach gleichbedeutend mit der des Protofagopyrins.

Wir haben daher die Hauptmenge der Fraktion III in Fagopyrin übergeführt, um dieses zunächst in reiner Form zu isolieren. Zu dem Zweck wurde eine Lösung von Fraktion III unter Durchleiten von Sauerstoff belichtet, wobei 50—60% der eingesetzten Substanzmenge als roter Niederschlag ausfiel, der in Pyridin sofort die charakteristischen Absorptionsbanden des Fagopyrins zeigte und 70—80% (Methode II) Farbstoff enthielt. Mit methanolischem Alkali extrahiert, lieferte dieses Produkt unter Hinterlassung eines geringen Rückstandes eine smaragdgrüne Lösung, aus der mit Säure ein Niederschlag mit 90% (Methode II) Fagopyrin ausfiel. Dieses Produkt war durch außerordentlich geringe Löslichkeit ausgezeichnet. Eines der wenigen Solventien, die den Farbstoff in nennenswerter Menge aufnahmen, war Phenol. Aus diesem Lösungsmittel gelang schließlich auch die Kristallisation. Als eine mit Methanol versetzte Phenollösung über Methanol aufbewahrt wurde, schied sich Fagopyrin in kleinen, dunkelroten, doppelbrechenden Blättchen ab. In gleicher Weise wiederholtes Umkristallisieren änderte die Eigenschaften des kristallisierten Präparates, insbesondere seine Extinktion, nicht. Das Debye-Scherrer-Diagramm der Kristalle zeigte Linien, die nicht ganz scharf waren. Beim Erhitzen zersetzte sich das Fagopyrin, ohne zu schmelzen, oberhalb 300°. Seine Farbreaktionen und seine spektroskopischen Eigenschaften sind in Tafel I zusammengestellt.

Überraschenderweise ergab die Elementaranalyse einen Stickstoffgehalt von rund 4%. Da die verwendeten Präparate nicht mit

stickstoffhaltigen Lösungsmitteln in Berührung gekommen waren, konnte der Stickstoff während der Aufarbeitung nicht eingeschleppt worden sein. Die andere Möglichkeit, daß er einer das Fagopyrin durch alle Anreicherungs- und Reinigungsoperationen begleitenden Beimengung angehört, erscheint dadurch ausgeschlossen, daß auch das weiter unten beschriebene kristallisierte und chromatographisch gereinigte Benzoylfagopyrin Stickstoff enthält. Der Stickstoff entstammt also dem Fagopyrin und ist insofern von Bedeutung, als er einen Anhaltspunkt für das Mol.-Gew. des Farbstoffes gibt, dessen geringe Löslichkeit eine Mol.-Gew.-Bestimmung auf physikalischem Wege ausschließt.

Nimmt man an, daß Fagopyrin ein N-Atom enthält, so ergibt sich aus dem Stickstoffgehalt das Mol.-Gew. 364. Da dieser Wert für ein Polyoxy-meso-naphthodianthron viel zu niedrig ist, muß Fagopyrin mindestens zwei N-Atome enthalten und demnach das Mol.-Gew. 728 haben. Eine zu dieser Größe und den Analysenzahlen passende Bruttoformel ist $C_{42}H_{36}O_{10}N_2$. Sie kann vorläufig nur als Näherungsformel gelten, da bei so großem Mol.-Gew. zwischen Formeln, die um 1 C-Atom und 2—4 H-Atome differieren, auf analytischem Wege keine Entscheidung getroffen werden kann. Die durch das große Mol.-Gew. bedingte Unsicherheit in der Auswertung der Analysenergebnisse wird außerdem noch dadurch vergrößert, daß auch unsere mehrfach umkristallisierten Präparate einen nicht zu vernachlässigenden Asche- und Chlorgehalt zeigten, der durch weiteres Umkristallisieren zwar geringer wurde, aber nicht ganz zu beseitigen war. Anorganische Bestandteile hartnäckig festzuhalten, scheint eine Eigentümlichkeit der meso-Naphthodianthrone zu sein, denn auch bei früheren Versuchen mit diesen Verbindungen[18,19]) war es schwierig, aschefreie Präparate zu erhalten.

Fagopyrin enthält keine Methoxylgruppen. Der Methylimid-Gehalt (0,63%) entspricht nur 0,3 Mol N-Methyl. Bei der Chromsäureoxydation nach Kuhn-Roth liefert es Essigsäure, deren Menge auf die obige Formel bezogen 1,5 Mol beträgt. Demnach enthält der Farbstoff zwei seitenständige Methylgruppen.

Da die Benzoylderivate des Hypericins viel leichter rein und kristallisiert zu erhalten sind als Acetylhypericin und beim Fagopyrin ähnliche Verhältnisse zu erwarten waren, haben wir in Anbetracht unserer kleinen Farbstoffmenge auf die Darstellung eines Acetates vorläufig verzichtet und versucht, das Fagopyrin durch Benzoyl-, p-Nitrobenzoyl- und p-Brombenzoyl-Derivate näher zu charakterisieren. Es gelang, kristallisierte Derivate von allen drei Säuren

[18]) H. Brockmann, E. Lindemann, K. H. Ritter und F. Depke, Chem. Ber. **83**, 583 (1950).

[19]) H. Brockmann und R. Randebrock, Chem. Ber. **84**, 533 (1951).

darzustellen. Die eindeutigsten Analysenergebnisse lieferte das p-Nitrobenzoat.

Der Umsatz des Fagopyrins mit p-Nitrobenzoylchlorid-Pyridin, erkenntlich am Farbumschlag von Rot nach Gelb, ging bei Raumtemperatur so schnell vor sich, daß Erwärmen überflüssig war. Bei der chromatographischen Adsorption des Reaktionsproduktes aus Benzol an Gips bildeten sich zwei Zonen, eine rote und eine unmittelbar darunterliegende gelbe. Aus der gelben Zone erhielten wir eine in feinen, gelben Nadeln kristallisierende Verbindung, die bei 238° (Zers.) schmolz, aus der roten Zone orangefarbene büschlig vereinigte Nädelchen vom Schmp. 203° (Zers.). Für die Entstehung von zwei verschiedenen p-Nitrobenzoaten lassen sich folgende Gründe anführen. 1. Fagopyrin ist ein Gemisch aus zwei einander sehr ähnlichen Farbstoffen, deren p-Nitrobenzoate sich durch ihre Adsorptionsaffinität unterscheiden. 2. Fagopyrin ist einheitlich und enthält eine oder zwei schwer acylierbare Gruppen, so daß bei der Veresterung eine vollständig und eine partiell acylierte Verbindung entsteht. Wie die folgenden Versuche zeigten, ist die zweite Erklärung die richtige.

Bei wiederholtem Umkristallisieren der gelben p-Nitrobenzoylverbindung sinkt, besonders wenn dabei längere Zeit erwärmt wird, der Schmp. ab und die Präparate zeigen bei der chromatographischen Adsorption eine rote Zone; ein Zeichen, daß die rote Verbindung durch partielle Verseifung der gelben entsteht. Andererseits läßt sich das rote p-Nitrobenzoat durch Behandlung mit p-Nitrobenzoylchlorid in die gelbe Verbindung überführen. Für die größere Adsorptionsaffinität des roten Derivates sind seine schwer acylierbaren Gruppen verantwortlich zu machen.

Die Analysenzahlen der gelben Verbindung passen auf ein Hexa-p-nitrobenzoat, die der roten auf ein Penta-p-nitrobenzoat, wenn man der Berechnung die Fagopyrinformel $C_{42}H_{36}O_{10}N_2$ zugrunde legt.

Die Umsetzung des Fagopyrins mit Benzoylchlorid verlief langsamer als mit p-Nitrobenzoylchlorid und wurde daher durch Erwärmen zu Ende geführt. Wie die chromatographische Adsorption an Gips zeigte, bestand das Benzoylierungsprodukt ebenfalls aus zwei Fraktionen, die eine rote und eine darunterliegende gelbe Zone bildeten. Aus der gelben erhielten wir eine in gelben Nadeln kristallisierende Verbindung mit dem für Hexabenzoylfagopyrin berechneten Stickstoffgehalt. Die C-Werte der Benzoylverbindung lagen jedoch erheblich höher, als für ein Hexabenzoat berechnet, ein Befund, dessen Deutung noch aussteht. Das aus der roten Zone erhaltene Produkt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden, wir haben seine Untersuchung daher zurückgestellt.

Auch das mit p-Brombenzoylchlorid-Pyridin entstehende Fagopyrinderivat konnte durch Adsorption an Gips in eine rote und eine gelbe Zone aufgetrennt werden. Das aus der gelben eluierte Derivat kristallisierte in gelben Nadeln. Seinen C-, H- und N-Werten nach kann es sieben p-Brombenzoylreste enthalten, doch lagen die Brom-Werte höher, als dieser Annahme entspricht.

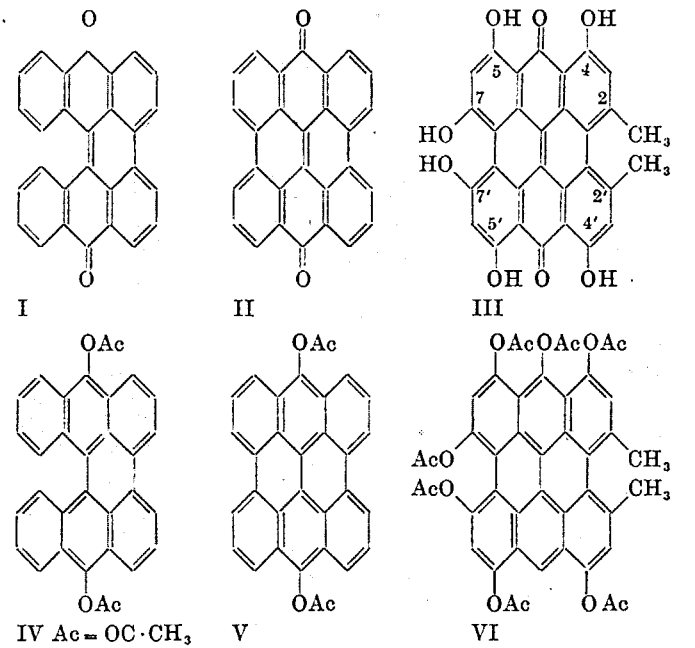
Die Hoffnung, durch Verseifen der chromatographisch gereinigten, kristallisierten Benzoyl-Derivate zu einem besonders reinen Fagopyrin zu kommen, hat sich nicht erfüllt, weil bei der Verseifung aller drei Derivate ein roter Farbstoff mit anderen, langwelligeren Absorptionsbanden als Fagopyrin entsteht, den wir Pseudofagopyrin genannt haben. Ob er sich schon bei der Veresterung oder erst bei der Verseifung der Ester bildet, läßt sich durch folgende Beobachtung entscheiden. Das durch Verseifen des roten wie des gelben p-Nitrobenzoyl-Derivates erhaltene Pseudofagopyrin konnte mit p-Nitrobenzoylchlorid in eine goldgelbe, feinkristalline p-Nitrobenzoyl-Verbindung übergeführt werden, deren Analysenwerte dafür sprechen, daß sie acht oder neun Säurereste enthält. Ihre Verseifung lieferte eine rote Verbindung mit den gleichen Absorptionsbanden wie Pseudofagopyrin. Wenn die Umwandlung des Fagopyrins in Pseudofagopyrin schon während der Veresterung eintreten würde, hätte das goldgelbe p-Nitrobenzoyl-Derivat bereits bei der Veresterung des Fagopyrins entstehen müssen. Dabei bilden sich aber die beiden chromatographisch trennbaren Acylderivate vom Schmp. 203 und 238°. Pseudofagopyrin entsteht offenbar erst bei der Verseifung. Eine eingehendere Untersuchung der Umwandlungsreaktion mußte aus Materialmangel zurückgestellt werden.

Nach unseren Erfahrungen bei der Anreicherung und Reindarstellung des Fagopyrins war es unwahrscheinlich, daß sich nach den oben erwähnten Angaben von Wender und Mitarbeitern Fagopyrin gewinnen läßt. Diese Autoren haben nämlich Buchweizenpflanzen in getrocknetem, feingemahlenem Zustand mit 80-proc. Aceton extrahiert, den Acetonextrakt mit Äther überschichtet und durch Wasserzugabe den Farbstoff in den Äther übergeführt. Aus dem Verdampfungsrückstand der Ätherlösung gewannen sie durch chromatographische Adsorption an Natriumsulfat und Talk sowie durch Verteilung zwischen Äther und Salzsäure die von ihnen beschriebenen drei kristallisierten Farbstoffe. Wir haben diese Angaben nachgearbeitet und stellten dabei fest, daß bei dieser Arbeitsweise die Hauptmenge des Fagopyrins, wie nach unseren Erfahrungen zu erwarten war, verlorenging und nur geringe Mengen davon an den Stellen des Aufarbeitungsganges auftraten, an denen von den amerikanischen Autoren die kristallisierten Fraktionen erhalten wurden.

Im Verlauf unserer bisherigen Arbeiten wurden 71,4 kg Blütenmehl mit einem kolorimetrisch ermittelten Farbstoffgehalt von 17,8 g verarbeitet, die insgesamt etwa 4 g reinen Farbstoff lieferten.

III. Vergleich des Fagopyrins mit Hypericin

Die große Ähnlichkeit des Fagopyrins mit Hypericin, die durch die Angaben der Tab. 1 deutlich wird, läßt keinen Zweifel daran, daß die beiden Farbstoffe in ihrer Konstitution nahe verwandt sind. Alle bei der Bearbeitung des Hypericins gesammelten Erfahrungen kommen infolgedessen weitgehend auch der Konstitutionsermittlung des Fagopyrins zugute. Die Schlußfolgerungen, die



sich aus dem Vergleich des Fagopyrins mit Hypericin ziehen lassen, wurden in unserer vorläufigen Mitteilung[13]) bereits angedeutet und sollen nun im einzelnen näher erörtert werden.

meso-Naphthodianthron (II) und seine Oxyderivate können, wie früher gezeigt wurde[11,18,19]), durch reduzierende Acetylierung und anschließende Dehydrierung in blaue Acetoxy-meso-naphthodianthrene übergeführt werden, eine Reaktion, mit der sich nachweisen läßt, ob in einer Verbindung das Ringsystem des meso-Naphthodianthrons (II) vorliegt. Ihre Anwendung auf das Hypericin führte zum blauen 4,5,7,10,4′,5′,7′-Heptaacetoxy-2,2′-dimethyl-

meso-naphthodianthren (VI), ein Beweis, daß Hypericin ein meso-Naphthodianthron-Derivat ist. Bei der reduzierenden Acetylierung und anschließenden Dehydrierung des Fagopyrins erhielten wir

Tab. 1. Vergleich des Hypericins mit Fagopyrin und seinem Abbauprodukt
(λ_{max} in mμ, starke Banden fettgedruckt)

Lösungsmittel	Fagopyrin	Hypericin	Fagopyrin, mit Pyridiniumchlorid behandelt
konz. Schwefelsäure	**658**, 605 grün, rote Fluorescenz	**650**, 598 (506) grün, rote Fluorescenz	**650**, 598 grün, rote Fluorescenz
Pyridin	**601**, (582), 556, (518) rot, rote Fluor.	**601**, (582), 557, 519 rot, rote Fluor.	**601**, (583), 556, 518 rot, rote Fluor.
Piperidin, wasserhaltig	**603**, (583), 559, 521 grün	644, **599**, 554, 517 grün	644, **599**, 554, 517 grün
wäßrige Natronlauge	unlöslich	grün löslich	grün löslich
methanolische Natronlauge	grün, löslich **655**, 589 unscharf	grün, löslich **656**, 587 unscharf	grün, löslich **656**, 587 unscharf
Tetrahydrofuran	**601**, (554) rot, rote Fluor.	605, **587**, 571, (557) **544**, 530, 513 rot, rote Fluor.	605, **587**, 571, (557) **544**, 530, 512 rot, rote Fluor.
Pyroboracetat	**637**, 585 grün, rote Fluor.	**632**, 582 grün, rote Fluor.	**632**, 582 grün, rote Fluor.
reduzierende Acetylierung (Benzol)	**635**, 585 blau	**625**, 578 blau	**625**, 578 blau

ebenfalls eine blaue Verbindung, deren Absorptionsmaxima wie Tab. 1 zeigt, in Benzol nur wenige mμ langwelliger liegen als die von VI. Dieses Ergebnis und die weitgehende chemische und spektroskopische Übereinstimmung mit Hypericin beweisen, daß Fagopyrin ebenso wie Hypericin ein meso-Naphthodianthron-Derivat ist.

Hypericin löst sich in konz. Schwefelsäure mit leuchtend grüner Farbe und starker roter Fluorescenz. Seine rote Lösung in Acetanhydrid wird auf Zusatz von Pyroboracetat[20]) grün mit intensiver roter Fluorescenz. Durch Modellversuche konnte gezeigt werden, daß nur meso-Naphthodianthrone mit vier α-ständigen Oxygruppen

[20]) O. Dimroth, A. **446**, 97 (1925).

in konz. Schwefelsäure grün mit roter Fluorescenz löslich sind und in Acetanhydrid mit Pyroboracetat grüne, rot fluorescierende Lösungen geben. Fagopyrin wird von konz. Schwefelsäure mit grüner Farbe und roter Fluorescenz aufgenommen, und seine rote Acetanhydridlösung färbt sich beim Umsatz mit Pyroboracetat grün mit starker roter Fluorescenz. Sowohl die Absorptionsbanden der grünen Schwefelsäurelösung als auch die der grünen Pyroboracetat-Lösung haben fast die gleiche Lage wie die entsprechenden Lösungen des Hypericins. Aus diesen Ergebnissen läßt sich mit Sicherheit schliessen, daß das meso-Naphthodianthron-Gerüst des Fagopyrins vier α-Oxygruppen enthält und Fagopyrin demnach ebenso wie Hypericin ein Derivat des erst kürzlich zugänglich gewordenen 4,5,4′,5′-Tetraoxy-meso-naphthodianthrons (VIII)[21]) ist.

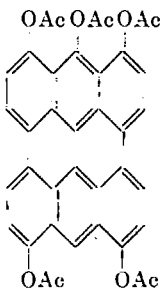
Aus VIII entsteht durch reduzierende Acetylierung und anschließende Dehydrierung das blaue Pentaacetoxy-meso-naphthodianthren (VII), dessen Absorptionsmaxima in Benzol bei **679** und 624 mμ liegen. Sie sind infolge der bathochromen Wirkung der Acetoxygruppen langwelliger als die Absorptionsmaxima des Stammkohlenwasserstoffes VIIa (**660**, 605 mμ). Demnach sollte man erwarten, daß auch Hypericin als 7,7′-Dioxy-2,2′-dimethylderivat von VIII bei der reduzierenden Acetylierung ebenso wie VIII ein Acetoxy-meso-naphthodianthren-derivat liefert, das langwelligere Absorptionsbanden hat als VIIa. Tatsächlich findet man aber die Absorptionsmaxima der aus Hypericin entstehenden blauen Verbindung VI in Benzol bei **625** und 578 mμ. Sie sind also gegenüber den Maxima von VIIa um 35 bzw. 27 mμ nach blau verschoben. Daß VI trotz seiner sieben, im allgemeinen bathochrom wirkenden Acetoxygruppen kurzwelliger absorbiert als der Stammkohlenwasserstoff VIIa, ist, wie ausführlich bewiesen wurde[11]), auf die sterische Hinderung der 7,7′-Acetoxy- und 2,2′-Methylgruppen zurückzuführen, die ihre spannungsfreie Einstellung in die Ebene des Ringsystemes unmöglich macht. Infolgedessen kommt es zu einer Verzerrung des Ringsystemes, die sich hypsochrom auswirkt[19]); und zwar so stark, daß dadurch die bathochrome Wirkung der übrigen Acetoxygruppen mehr als kompensiert wird.

Wie schon erwähnt, verhält sich Fagopyrin bei der reduzierenden Acetylierung und anschließenden Dehydrierung ähnlich wie Hypericin. Die Absorptionsbanden des blauen Reduktionsproduktes (Tab. 1) liegen erheblich kurzwelliger als die des meso-Naphthodianthrens (VIIa) und unterscheiden sich von denen des blauen Hypericin-Derivates VI nur um wenige mμ. Hieraus folgt, daß auch im blauen Fagopyrin-Derivat die bathochrome Wirkung der Acetoxygruppen durch stark hypsochrome Gruppen überkompensiert

[21]) H. Brockmann, R. Neeff und E. Mühlmann, Chem. Ber. **83**, 467 (1950).

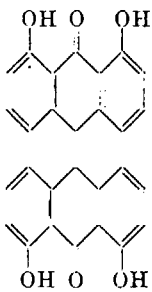
sein muß. Das ist aber nur möglich, wenn auch im blauen Fagopyrinderivat Substituenten an den C-Atomen 2,2′,7 und 7′ sitzen, die sich gegenseitig behindern. Daraus ergibt sich für Fagopyrin die Formel IX.

Wenn für Fagopyrin die Summenformel $C_{42}H_{36}O_{10}N_2$ gilt, bleibt für die Reste R_1, R_2, R_3, R_4 in IX insgesamt $C_{14}H_{24}O_4N_2$. Fagopyrin enthält, wie oben erwähnt, zwei seitenständige Methylgruppen. Wenn sie die gleiche Stellung einnehmen wie im Hypericin, so wäre für Fagopyrin die Formel IXa anzunehmen, und für die Reste R_3 und R_4 bliebe noch $C_{12}H_{20}O_4N_2$.

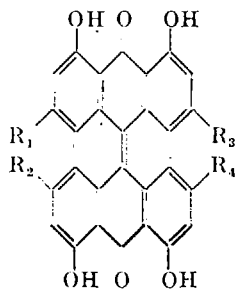


VII

VIIa OAc = H



VIII



IX

IXa R_3 u. R_4 = CH_3

IXb R_1 u. R_2 = R′–O– u. R″–O

R_3 u. R_4 = CH_3

Hypericin ist im Gegensatz zum 4,5,4′,5′-Tetraoxy-meso-naphthodianthron (VIII) und 4,5,4′,5′-Tetraoxy-2,2′-dimethyl-meso-naphthodianthron[22]) in wäßrigem Alkali löslich und verdankt diese Eigenschaft zweifellos seinen beiden 7,7′-Oxygruppen. Da Fagopyrin von wäßrigem Alkali nicht aufgenommen wird, enthält es offenbar keine freien 7,7′-Oxygruppen. Dafür spricht auch, daß sich die Banden des Fagopyrins in Tetrahydrofuran auf Zusatz von Salzsäure nicht verschieben, während die des Hypericins dabei kurzwelliger werden[23]). Dagegen könnten an den C-Atomen 7 und 7′ des Fagopyrins ätherartig gebundene Reste sitzen, die durch ätherspaltende Reagenzien unter Bildung von 7,7′-Oxygruppen abgelöst werden. Wir haben daher Fagopyrin mit Pyridiniumchlorid[24]) erhitzt, welches das Ringsystem weniger angreift als Aluminiumchlorid oder Jodwasserstoffsäure. In mäßiger Ausbeute erhielten wir dabei ein rotes Abbauprodukt, dessen Menge für Kristallisationsversuche nicht ausreichte. Es wurde daher zunächst spektroskopisch und in seinen Farbreaktionen mit Hypericin verglichen.

[22]) R. Neeff, Dissertation Göttingen 1951.
[23]) G. Frisch, Diplomarbeit Göttingen 1951.
[24]) V. Prey, B. 74, 1219 (1941); 75, 350, 445 (1942).

Wie Tab. 1 zeigt, verhält es sich genau wie Hypericin. Ein einziger geringfügiger Unterschied, den wir schon in unserer vorläufigen Mitteilung erwähnt haben[13]), schien zunächst im Widerspruch zu der in allen anderen Eigenschaften zutage tretenden Übereinstimmung zu stehen. Während nämlich die Absorptionsbanden der grünen Lösung von Hypericin in konz. Schwefelsäure beim Aufbewahren im Dunkeln und schneller im Licht um einen gewissen Betrag nach Blau verschoben werden, konnten wir beim roten Abbauprodukt des Fagopyrins diese Verschiebung nicht beobachten. Es hat sich aber inzwischen herausgestellt[23]), daß die Bandenverschiebung beim Hypericin nur dann auftritt, wenn es Kristallwasser und Kristallpyridin enthält, nicht aber bei scharf getrockneten Präparaten. Pyridin- und wasserfreies Hypericin ist also mit Hilfe der in Tab. 1 angeführten Kennzeichen nicht von dem roten Abbauprodukt zu unterscheiden. Die Ursache der Bandenverschiebung des pyridin- und wasserhaltigen Hypericins konnte noch nicht ganz geklärt werden.

Für die Konstitutionsermittlung des Fagopyrins ist die Frage, ob sich aus den Befunden der Tab. 1 mit Sicherheit auf die Identität des roten Abbauproduktes mit Hypericin schließen läßt, von besonderer Bedeutung. Sie soll daher etwas eingehender erörtert werden.

Das Fagopyrin-Abbauprodukt liefert bei der reduzierenden Acetylierung und anschließenden Dehydrierung eine blaue Verbindung mit den gleichen Absorptionsbanden wie das unter gleichen Bedingungen aus Hypericin entstehende blaue meso-Naphthodianthrenderivat VI. Hieraus, sowie aus seiner völligen spektroskopischen Übereinstimmung mit Hypericin läßt sich mit Sicherheit folgern, daß das rote Spaltstück ein 4,5,4′,5′-Tetraoxy-meso-naphthodianthron mit Substituenten an den C-Atomen 2,2′,7 und 7′ ist. Außer den vier α-ständigen Oxygruppen muß das Abbauprodukt noch andere nicht α-ständige Oxygruppen besitzen, denn es ist wie Hypericin in wäßriger Lauge mit grüner Farbe löslich. Wenn diese Oxygruppen an den C-Atomen 3,3′,6 oder 6′ ständen, würde nach allem, was über den optischen Einfluß von Oxygruppen bei Oxy-meso-naphthodianthronen bekannt ist, das Abbauprodukt andere Absorptionsbanden haben als Hypericin. Es kann also, entgegen unserer früheren Vermutung[13]), außer den vier α-ständigen nur noch zwei weitere Oxygruppen und zwar in 7,7′-Stellung enthalten. Dagegen war es zunächst nicht ausgeschlossen, daß im Abbauprodukt an C_2 und $C_{2'}$ größere aliphatische Reste als im Hypericin oder auch Oxymethylgruppen stehen. Verbindungen dieser Struktur könnten nämlich gleiche Farbreaktionen und gleiche Absorptionsspektren zeigen wie Hypericin. Diese Möglichkeit hat sich aber auf Grund folgender Versuche ausschließen lassen. Durch Veresterung des roten Abbauproduktes mit p-Nitrobenzoylchlorid-Pyridin und

chromatographische Reinigung des Reaktionsproduktes erhielten wir eine in feinen orangefarbenen Nadeln kristallisierende Verbindung, die leider keinen Schmp. zeigte, sondern sich oberhalb 280° zersetzte. Eine Verbindung mit den gleichen Eigenschaften konnten wir aus Hypericin gewinnen. Die Analysenzahlen der beiden Ester stimmen innerhalb der Fehlergrenze überein und passen auf das Hexa-p-nitrobenzoyl-hypericin. Wie Fig. 2 zeigt, stimmen die Ab-

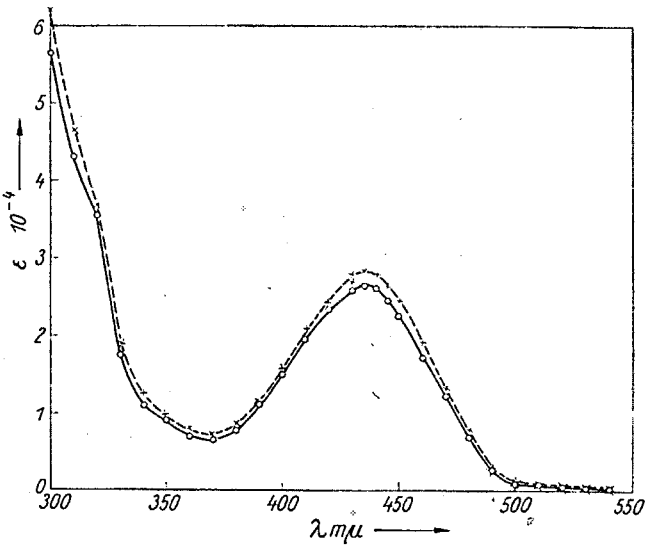


Fig. 2. Absorptionskurven der p-Nitrobenzoylester des Hypericins —o—o—o— und des Fagopyrin-Abbauproduktes ---x---x---x---

sorptionskurven der Ester völlig überein. Auf Grund dieses Befundes und der oben angeführten kann, wie wir glauben, kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß das rote Abbauprodukt des Fagopyrins mit Hypericin identisch ist. Versuche, mit größeren Mengen Abbauprodukt zu einem kristallisierten Präparat zu kommen, sind im Gange.

Nachdem somit feststeht, daß der Farbstoffteil der Fagopyrinmolekel den gleichen Bau hat wie Hypericin, kann dem Fagopyrin die Formel IXa zuerteilt werden[25]). Dafür, daß der in seiner Konstitution noch ungeklärte Rest $C_{12}H_{20}O_4N_2$ sich auf zwei an C_7 und $C_{7'}$ stehende Gruppen verteilt, scheint uns die große Ähnlichkeit der Absorptionsspektren von Fagopyrin und Hypericin, das Absorptionsspektrum des blauen Fagopyrin-Reduktionsproduktes und endlich die Tatsache zu sprechen, daß das rote Abbauprodukt des

[25]) Es sei denn, man nimmt an, daß die Methylgruppen erst bei der Pyridiniumchlorid-Spaltung entstehen, was wir für unwahrscheinlich halten.

Fagopyrins mit Hypericin identisch ist. Über die Verknüpfungsart der Gruppen R_1 und R_2 läßt sich nichts Sicheres sagen; in Frage kommen Ätherbindungen (IXb). Mit dieser Annahme ist allerdings der Übergang von Fagopyrin in Pseudofagopyrin bei der Verseifung der Benzoylderivate schwer in Einklang zu bringen. Denn bei dieser Reaktion wird, wie die bathochrome Verschiebung der Absorptionsbanden zeigt, das chromophore System verändert. Eine solche Veränderung ist aber bei einer Esterspaltung nicht zu erwarten.

Auch für die Bindungsweise des Stickstoffes gibt es noch keinen Anhaltspunkt. Basische Eigenschaften des Fagopyrins konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Die Möglichkeit, daß die noch unbekannten Reste über Stickstoff mit dem Ringsystem verbunden sind, halten wir für unwahrscheinlich, weil dann das spektroskopische Verhalten des Fagopyrins und die Entstehung von Hypericin beim Abbau mit Pyridiniumchlorid schwer zu verstehen wären. Eine Erklärung für den geringen N-Methylgehalt gibt es vorläufig noch nicht.

IV. Die Photoreaktion des Protofagopyrins

Helianthron (I) verwandelt sich im Licht unter Dehydrierung und Ringschluß in meso-Naphthodianthron (II). In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden[26]), daß bei anaerober Reaktionsführung der Wasserstoff zunächst mit dem Chinonsystem einer zweiten Helianthronmolekel reagiert, die dabei zum blauen 10,10′-Dioxy-helianthren reduziert wird. Bei Anwesenheit von Sauerstoff oder eines anderen Acceptors wird der Wasserstoff vom Hydrochinon an diesen weitergegeben.

Beim 4,4′-Dioxy-helianthron (Xa) und 3,4,3′,4′-Tetraoxy-helianthron (X) geht in organischen Lösungsmitteln die photochemische Cyclisierung zu den entsprechenden Oxy-meso-naphthodianthronen viel langsamer vor sich als beim Helianthron selbst. Sehr rasch dagegen verläuft sie beim 4,5,4′,5′-Tetraoxy-helianthron (XII)[21]), in dem p-ständig zur Verknüpfungsstelle Oxygruppen stehen.

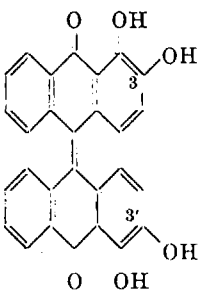
Die Beobachtung, daß Fraktion III im Licht schnell in Fagopyrin übergeht, legte sofort die Vermutung nahe, daß sie das dem Fagopyrin entsprechende Oxy-helianthronderivat enthält. Der Beweis hierfür war leicht zu führen, denn in der früher untersuchten Photocyclisierung des Tetraoxy-helianthrons (XII) zum meso-Naphthodianthron-Derivat (VIII) lag ein ausgezeichnetes Modell für die Photoreaktion der Fraktion III vor. Wie ähnlich die Eigenschaften von XII und von Protofagopyrin sind, und in wie ähnlicher Weise sie sich bei der Belichtung verändern, soll an Hand der Tab. 2 näher erläutert werden.

[26]) H. Brockmann und R. Mühlmann, Chem. Ber. **82**, 348 (1949).

Tab. 2. Vergleich von Protofagopyrin und Fagopyrin mit 4,5,4′,5′-Tetraoxy-helianthron und 4,5,4′,5′-Tetraoxy-meso-naphthodianthron (λ_{max} in mμ)

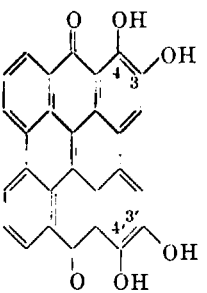
Lösungsmittel	4,5,4′,5′-Tetraoxy-helianthron	Protofagopyrin	4,5,4′,5′-Tetraoxy-naphthodianthron	Fagopyrin
Pyridin	**563**, 544, 522, (508) rot-violett	**603**, 589, **559**, 518 violett	**560**, 545, 520, 510 rot, rote Fluorescenz	**601**, (582), 556, (518) rot, rote Fluorescenz
konz. Schwefelsäure	**582**, 538 blau	**595**, 549 blau-violett	**639**, **588**, 544, **490**, (**455**) grün, rote Fluorescenz	**658**, 605, 514 grün, rote Fluorescenz
Piperidin, wasserhaltig	**623**, 573 violett	(**596**), 560 violett	625, (578) grün, rote Fluorescenz	**603**, (583), **559**, 521 grün, rote Fluorescenz
Methanolische Kalilauge	blau	blau-violett	grün	grün
Pyroboracetat	**585**, (544) blau	**589**, 547 blau	**610**, **584**, 562, 540 grün, rote Fluorescenz	**637**, 585 grün, rote Fluorescenz
red. Acetylierung und Dehydrierung	**583**, 537 rot, bleicht schnell aus	**593**, 553 rot, bleicht schnell aus	681 blaugrün	**635**, 585 blaugrün

Die Pyridinlösung des Helianthron-Derivates XII und des Protofagopyrins sind rotviolett, fluorescieren nicht und zeigen verwaschene Absorptionsbanden. VIII sowie Fagopyrin dagegen lösen sich rein rot mit prächtig roter Fluorescenz in Pyridin und sind durch scharfe Absorptionsbanden ausgezeichnet. Die Absorptionsspektren von XII und Protofagopyrin sind schwer „rein" zu erhalten, weil während der Messung auch bei Luftabschluß bereits die Photoreaktion sich durch das Auftreten der Naphthodianthronbanden bemerkbar macht.

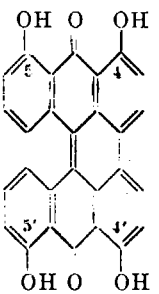


X

Xa OH an 3,3'=H



XI

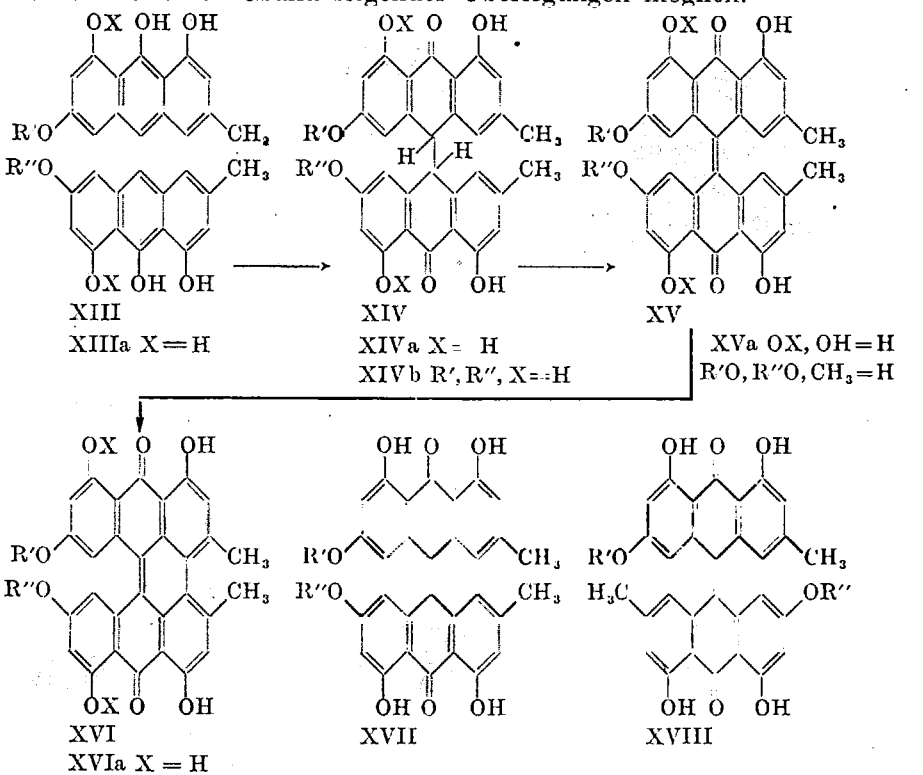


XII

XII löst sich ebenso wie Fraktion III in konz. Schwefelsäure, alkoholischem Alkali und wasserhaltigem Piperidin blauviolett und liefert in Acetanhydrid mit Pyroboracetat umgesetzt eine blaue Lösung. VIII und Fagopyrin dagegen werden von konz. Schwefelsäure, alkoholischem Alkali und wasserhaltigem Piperidin mit grüner Farbe aufgenommen und geben beim Umsatz mit Pyroboracetat grüne Lösungen. Beide zeigen in den genannten vier Solventien starke rote Fluorescenz und langwelligere Absorptionsbanden als XII und Protofagopyrin.

Läßt sich schon aus diesen Befunden mit hinreichender Sicherheit schließen, daß Protofagopyrin das dem Fagopyrin zugehörige Helianthron ist, so liefert die reduzierende Acetylierung und anschließende Dehydrierung einen einwandfreien Beweis dafür. Wie früher gezeigt[9,11,18]) läßt sich mit dieser Reaktion ermitteln, ob in einer Verbindung ein Helianthron- oder ein meso-Naphthodianthron-Ringsystem enthalten ist. meso-Naphthodianthron-Derivate wie Hypericin und Fagopyrin gehen dabei in blaue meso-Naphthodianthrene über, Helianthron-Derivate in rote, durch große Lichtempfindlichkeit ausgezeichnete Helianthrene. Durch reduzierende Acetylierung und spektroskopische Untersuchung der Reduktionsprodukte bzw. ihrer Farbe erreicht man also unter viel milderen Bedingungen das gleiche wie mit der klassischen Zinkstaubdestillation, nämlich Aufklärung über die Natur des Stammkohlenwasserstoffes.

Tatsächlich erhielten wir nun bei der reduzierenden Acetylierung der Fraktion III unter bestimmten Bedingungen eine rote Verbindung (λ_{max} in Benzol **593**, 553 mμ) mit der für Helianthrene charakteristischen großen Lichtempfindlichkeit. Damit ist bewiesen, daß das Protofagopyrin der Fraktion III, d. h. die Hauptmenge des roten Buchweizen-Farbstoffes ein Helianthron-Derivat ist. Entsprechend unseren obigen Ausführungen kann ihm die Formel XVIa oder XVII zuerteilt werden. Während also Hypericin das Ringsystem des meso-Naphthodianthrons enthält und das zugehörige Helianthron nur in Ausnahmefällen in der Pflanze in größerer Menge auftritt[27]), liegt umgekehrt im Buchweizen der Hauptteil des roten Farbstoffes als Helianthronderivat vor, das in kleiner Menge von dem Naphthodianthron-Derivat Fagopyrin begleitet wird. Eine Erklärung, warum im Buchweizen das Protofagopyrin trotz seiner Lichtempfindlichkeit nicht in Fagopyrin übergeht, scheint uns auf Grund folgender Überlegungen möglich.



[27]) R. C. Betty und V. M. Trikojus, Australian Journ. Experim. Biol. Med. Sc. **21**, 176 (1943).

Wie früher gezeigt[11]), läßt sich das Vorkommen sieben- bzw. achtgliedriger, hochkondensierter aromatischer Ringsysteme in der Pflanze durch die Annahme erklären, daß ihre Bildung auf dem durch Formeln XIII—XVI angedeuteten Weg erfolgt. Eine solche Synthese würde im Falle der Protofagopyrinformel XVIa von einem Oxyanthranol XIIIa ausgehen. Zwei Molekeln desselben durch Dehydrierung verknüpft, liefern das Dihydrodianthron XIVa. Daß Verbindungen dieses Typs von der Pflanze aufgebaut werden können, zeigt das Vorkommen der von A. Stoll und Mitarbeitern[28]) aufgefundenen Sennoside und des von A. E. Oxford und H. Raistrick[29]) aus *Penicilliopsis clavariaeformis* isolierten Penicilliopsins (XIVb). Die Bildung des Dihydrodianthrons XIVa wäre nach unserer Vorstellung das Kernstück der biologischen Fagopyrin- bzw. Hypericin-Synthese. Die über die Dianthranol-Form verlaufende Dehydrierung von XIVa zum Dianthron (XV, X=H) und dessen Umwandlung in Protofagopyrin und Fagopyrin sind Folgereaktionen, die in vitro durchführbar sind, wie kürzlich durch die Umwandlung des Penicilliopsins (XIVb) in Hypericin gezeigt werden konnte[30]).

Die photochemische Dehydrierung des unsubstituierten meso-Dianthrons (XVa), die in einer früheren Arbeit untersucht wurde[26]), führt direkt zum meso-Naphthodianthron (II). Das als Zwischenprodukt anzunehmende Helianthron (I) kann hier nicht gefaßt werden, weil seine Umwandlung in das meso-Naphthodianthron schneller oder gleich schnell erfolgt wie seine Bildung aus dem Dianthron. In Verbindungen vom Typ des Dianthrons XV sind die beiden Anthrachinon-Ringsysteme durch die Raumerfüllung der Substituenten R′O, R″O und CH_3 stärker gegeneinander verdreht als im unsubstituierten Dianthron (XVa). Die photochemische Cyclisierung zum Helianthron-Derivat und weiterhin zum meso-Naphthodianthronderivat wird dadurch wahrscheinlich erschwert. Ist in Formel XV die Raumerfüllung von R′O und R″O größer als die von CH_3, so könnte der Unterschied in der Geschwindigkeit der Reaktion XV → XVI und XVI → IXb so groß werden, daß sich das Helianthron-Derivat in größerer Menge ansammelt. Da aber beim Protofagopyrin der Fraktion III der sterische Effekt der Substituenten keineswegs die photochemische Umwandlung in Fagopyrin hindert, erhebt sich die Frage, welche Faktoren sonst noch für die Konservierung des Helianthron-Ringsystems in der Pflanze verantwortlich sein können.

---

[28]) A. Stoll, B. Becker und A. Helfenstein, Helv. **33**, 313 (1950) A. Stoll und B. Becker, Fortschr. d. Chemie organischer Naturstoffe **7**, 248 (1950).

[29]) Bioch. J. **34**, 790 (1940).

[30]) H. Brockmann und R. Neeff, Naturw. **38**, 47 (1951).

Wie schon gesagt, verläuft die photochemische Cyclisierung des 4,4′-Dioxy-helianthrons und 3,4,3′,4′-Tetraoxy-helianthrons (Xa bzw. X) zu den entsprechenden Oxy-meso-naphthodianthronen in organischen Lösungsmitteln ungewöhnlich langsam, ganz im Gegensatz zum 4,5,4′,5′-Tetraoxy-helianthron (XII), das sehr schnell cyclisiert wird. Für diese schnelle Reaktion sind offenbar die zur Verknüpfungsstelle para-ständigen Oxygruppen verantwortlich, durch die sich der Ringschluß in Parallele setzen läßt zu der bekannten oxydativen para-Verknüpfung von Phenolen, Naphtholen, Anthranolen usw. Diese offenbar über Radikale verlaufende Reaktion bleibt aus, wenn die Oxygruppen verestert oder verätherт sind. Nimmt man an, daß eine solche Blockierung auch die Photoreaktion von XII zu VIII hemmt, so wäre verständlich, daß ein im Sinne der Formel XVI mit unbekannten Resten X verknüpftes Protofagopyrin im Licht genau so träge reagiert wie Xa bzw. X und infolgedessen in seiner Hauptmenge auch über längere Zeit hin in der Pflanze erhalten bleibt. Es fragt sich daher, ob es Anhaltspunkte dafür gibt, daß in der Pflanze α-Oxygruppen des Protofagopyrins mit unbekannten Resten verknüpft sind. Dafür spricht folgende Beobachtung. Der zunächst rote essigsaure Acetonextrakt der Buchweizenblüten wird beim Einengen, wenn die Essigsäure-Konzentration größer wird, violett, und beim Eingießen in Wasser fällt ein grauvioletter Niederschlag aus, der in Aceton nicht mehr vollständig löslich ist. Zweifellos findet durch das Erwärmen mit Essigsäure eine Veränderung des nativen Farbstoffes statt und nichts spricht dagegen, daß sie in einer Abspaltung von Resten besteht, die an den α-Oxygruppen im Sinne der Formel XVI gebunden sind und die Löslichkeit erhöhen. Da wir bei unseren Extraktionen immer auch kleine Mengen Fagopyrin erhielten, muß daher in der Pflanze auch dieses in einer löslicheren Form vorliegen, aus der erst nach dem Eindampfen der sauren Lösung das sehr schwer lösliche Fagopyrin entsteht. Auf die größere Löslichkeit des nativen Protofagopyrins und Fagopyrins ist es zurückzuführen, daß Pflanzenextrakte im Tierversuch leichter zu prüfen sind als die sehr schwer löslichen reinen Farbstoffe. Über die photodynamische Wirksamkeit unserer Präparate soll an anderer Stelle berichtet werden.

Bei den Benzoyl-Derivaten des Fagopyrins konnten wir keine optische Aktivität beobachten. Dieser Befund steht nicht im Widerspruch zur Fagopyrinformel XVI, nach welcher der Farbstoff in zwei optisch aktiven Isomeren existieren müßte. Denn wenn der Farbstoff in der geschilderten Weise in der Pflanze aufgebaut wird, entsteht das Racemat.

Die Möglichkeit, daß bei der von uns angenommenen Biosynthese des Fagopyrins und Hypericins durch Dehydrierung des

Dihydro-dianthrons XIV bzw. XIVa (über das Dianthranol verlaufend) auch das stellungsisomere Dianthron XVIII entsteht, ist bereits früher diskutiert worden[11]). Eine bevorzugte oder alleinige Bildung von XV könnte durch Bindung oder Adsorption an Zellbestandteile bedingt sein, durch welche die Ringsysteme des Dihydro-dianthrons XIV bzw. die seiner Enolform in der durch Formel XIV wiedergegebenen Lage festgehalten werden.

Hypericismus und Fagopyrismus sind die einzigen Lichtkrankheiten, deren Entstehung mit Sicherheit auf photodynamisch wirksame, mit der Nahrung aufgenommene Pflanzenfarbstoffe zurückgeführt werden kann[31]). In beiden Fällen ist das Bauprinzip der wirksamen Farbstoffe das gleiche, wenn es auch in zwei Variationen durchgeführt ist. In den Hypericumarten wird ein 4,5,7,4′,5′,7′-Hexaoxy-2,2′-dimethyl-helianthron aufgebaut, das nur in besonderen Fällen erhalten bleibt, normalerweise aber in das entsprechende meso-Naphthodianthron übergeht. An den 7,7′-Oxygruppen ist es mit unbekannten, leicht abspaltbaren Resten verbunden[11]). Im Buchweizen wird der gleiche Helianthron-Farbstoff gebildet, aber mit anderen Resten verknüpft, von denen die an den C-Atomen 7,7′ fester gebunden sind als im Hypericin. Weitere Reste, die mit α-Oxygruppen verbunden sind, lassen sich unserer Meinung nach dafür verantwortlich machen, daß das Helianthron-Ringsystem erhalten bleibt. Die Aufklärung der mit den Farbstoffen verbundenen Gruppen bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, desgleichen die Frage, ob sich Farbstoffe vom Typ des Protofagopyrins, Fagopyrins und Hypericins auch noch in anderen als den bisher untersuchten Pflanzen finden[32]).

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterial. Drei Sorten Saatgut der Firma „Rheinchemie" lieferten in Vorkulturen Blüten, die bezogen auf 1 kg Trockensubstanz folgende, nach Methode I bestimmte Farbstoffmengen enthielten: 189 mg, 171 mg und 278 mg. Von der farbstoffreichsten Sorte wurden 20 kg auf einem Morgen Ackerland des Versuchsgutes Holtensen der Universität Göttingen ausgesät. Die Blüten wurden auf einem Trockenboden in dünner Schicht ausgebreitet, häufig umgeschaufelt und trocken in einer Kugelmühle staubfein gemahlen.

1. Extraktion der Blüten und Gewinnung von Fraktion I

Für die Extraktion wurden zunächst Glasapparate benutzt, die 1,5 kg Blütenmehl faßten. Ihr Hauptteil war ein 4 l-Rundkolben mit weitem Hals und unten angeschmolzenem Abflußrohr, in den das Lösungsmittel über eine Brücke mit

[31]) Der in Südafrika bei Schafen beobachtete Geeldikkop hat nach den Untersuchungen von J. J. Quin eine andere Ätiologie. Durch Fressen von Tribulus-Arten entsteht eine mit Icterus verbundene Schädigung der Leber, die zur Folge hat, daß das im Darm aus Chlorophyll entstehende Phylloerythrin in den Blutkreislauf gelangt und dann photodynamisch wirkt. H. F. Blum, l. c. S. 143.

[32]) Vgl. P. Metzner, Forschungsdienst, Sonderheft 16, 784.

aufgesetztem Kühler hineindestilliert wurde. Nach Durchsickern des Blütenmehles floß die Lösung über einen Heber in den Destillierkolben zurück. Später wurde eine 5 kg Blütenmehl fassende Metallapparatur benutzt. Nachdem das Extraktionsgut durch Aufgießen von Äther völlig mit diesem durchtränkt war, wurde extrahiert, bis der Äther nur noch schwach gelb gefärbt ablief, was in der Glasapparatur nach drei und in der großen Apparatur nach zehn bis vierzehn Tagen der Fall war.

Den Äther verdrängte man dann durch Aufgießen einer Mischung von Aceton mit 10 Vol.-Proc. Wasser und 4 Vol.-Proc. Essigsäure aus dem Extraktionsgut und fuhr mit dem Nachgießen der Extraktionsmischung fort, bis die anfänglich tiefrot abfließende Lösung nur noch blaßrosa gefärbt war. Erst dann wurde durch Aufdestillieren von Aceton im Kreisprozeß der Rest des Farbstoffes ausgezogen. Bei dieser Arbeitsweise fielen bei Verwendung der 1,5 kg Blütenmehl fassenden Apparatur etwa 60 l, bei der großen 5 kg Blütenmehl fassenden Apparatur 200—250 l Aceton an. Diese Auszüge engte man auf dem Wasserbad ein, bis die Temperatur im Destillationskolben 70° betrug, und goß das Konzentrat in Wasser (4 l Wasser für das Konzentrat von 8 l Extrakt). Der ausgefallene Niederschlag wurde nach kurzer Zeit abzentrifugiert und i. V. getrocknet. Die Extraktion dauerte pro Ansatz im kleinen Apparat 2, im großen 6—8 Wochen, die Menge des getrockneten Niederschlages (Fraktion I) aus 1 kg Blütenmehl betrug 40—60 g mit 0,5% Farbstoff (Methode I). Im Verlaufe dieser Arbeit wurden 71,4 kg Blütenmehl aufgearbeitet. Die besten Ausbeuten erzielte man bei der Extraktion ganz frischer Blüten, nach längerer Lagerung sinkt die Farbstoffausbeute ab. So erhielten wir aus 1 kg trockener, sofort aufgearbeiteter Blüten bis zu 334 mg Farbstoff in Form der Fraktion I, bei länger gelagerten aber nur 125 bzw. 144 mg (Bestimmung nach Methode I).

2. Chromatographische Adsorption der Fraktion I

Adsorbens. Kieselgel der Firma Gebr. Herrmann, Köln (Korngröße unter 0,15 mm) wurde mit 2-proc. Salzsäure behandelt, neutral gewaschen, 6 Stunden auf 150° und 2 Stunden auf 180° erhitzt.

Lösungsmittel. Tetrahydrofuran wurde vor Gebrauch über Ätzkali destilliert. Die anderen Lösungsmittel wurden ebenfalls durch Destillation gereinigt.

Eine Suspension von 170 g Fraktion I in 1 l Tetrahydrofuran bewahrte man einige Zeit im Dunkeln auf, zentrifugierte dann und extrahierte den Rückstand mit kleinen Anteilen Tetrahydrofuran, bis er nahezu farblos war. Die so erhaltene tiefrote Lösung filtrierte man in 4 Anteilen unter 0,2 Atü durch Kieselgelsäulen (4 cm Durchm., 30 cm Länge), die mit Tetrahydrofuran angefeuchtet waren. Beim Nachwaschen mit 1,5 l Tetrahydrofuran je Säule gingen braune Verunreinigungen ins Filtrat, der Farbstoff blieb als rote Zone am Adsorbens. Diese Zone wurde von einer darunter liegenden braunen abgetrennt und zunächst mit Äthanol, das 5 Vol.-Proc. konz. Salzsäure enthielt, eluiert. Der restliche Teil des Farbstoffes konnte durch Methanol, das 20-proc. methanolische Salzsäure (3:1) enthielt, vom Adsorbens abgelöst werden. Das i. V. auf ein kleines Vol. eingeengte Eluat goß man in Wasser und zentrifugierte den ausgefallenen blauvioletten Niederschlag ab (Fraktion II). Zusatz von Natriumsulfat beschleunigte das Absitzen des Niederschlages. Ausbeute 4 g, Farbstoffgehalt nach Methode I bestimmt 15—20%.

3. Fraktionierte Gegenstromverteilung der Fraktion II

Eine Mischung von 15 l Essigester, 7,5 l Methylglykol, 7,5 l Wasser und 0,75 l n-Butanol wurde durch 2-stündiges Rühren ins Gleichgewicht gebracht. Das Vol. der oberen Phase betrug dann etwa 19 l, das der unteren 10 l. Einrühren von 1—1,5 l Wasser brachte das Vol. der unteren Phase auf 12—13 l. Die untere

Phase wurde in die 800 ccm fassenden Gefäße einer 20-stufigen Verteilungsapparatur nach Grubhofer[17]) gefüllt. Gefäß 1 blieb dabei frei.

Dann versetzte man eine zentrifugierte Lösung von 5 g Fraktion II in 150 ccm Methylglykol mit weiterem Methylglykol und den anderen Lösungsmitteln der obigen Mischung, so daß ihr Mengenverhältnis das gleiche war wie oben. Nach gründlichem Durchschütteln wurde die untere Phase durch Zugabe von Wasser und Essigester auf 400 ccm eingestellt und in das Gefäß I der Apparatur gebracht. Sodann wurde in üblicher Weise die obere mobile Phase durch die Apparatur geschüttelt. Dabei bildeten sich teilweise Emulsionen, so daß Wartezeiten von 1—2 Stunden vor jedem Weiterschütteln notwendig waren. Die Verteilung über 25—30 Stufen dauerte dann 2—3 Tage, im Normalfall nur etwa einen Tag.

Die Einstellung der Volumina bei den beiden Schichten des oben beschriebenen Gemisches ist sehr labil. Geringe Temperaturunterschiede verschoben das Volumenverhältnis der Phasen in den einzelnen Stufen.

Nach Verteilung über 25—30 Stufen war in der Regel das Farbstoffmaximum in den Gefäßen 10—12 angelangt. In den ersten und letzten Gefäßen waren braune Niederschläge ausgefallen. Der Inhalt der 6—8 das Farbstoffmaximum enthaltenden Gefäße wurde getrennt von dem Inhalt der vor und hinter dem Maximum liegenden Gefäße aufgearbeitet. Die Lösungsmittel wurden zuerst unter 100 mm Hg, dann bei 15 mm Hg abdestilliert und die letzten 100 ccm in Wasser gegossen. Der violette Niederschlag aus dem Verteilungsmaximum wurde zentrifugiert und getrocknet (Fraktion III). Ausbeute 70—80% mit einem Farbstoffgehalt von 40—50% (Methode I). Die weniger guten Anteile können zum zweiten Male verteilt werden.

Das abdestillierte Lösungsmittelgemisch (20—24 l je Verteilung) wurde mit Hilfe einer großen Füllkörperkolonne in die Hauptbestandteile zerlegt (70°: Essigester + H_2O, 75—90°: umgeesterte Anteile, z. B. Butylacetat + H_2O; 90—98°: Butanol + H_2O; 100—102° Methylglykol + H_2O). Sie wurden getrocknet, rektifiziert und wiederverwendet. Das azeotrope Gemisch Methylglykol + H_2O (ca. 40:60) wurde durch Zugabe der berechneten Menge Methylglykol auf 50% gebracht und für die folgenden Verteilungen benutzt.

4. Umwandlung des Protofagopyrins der Fraktion III in Fagopyrin

2—3 g der Fraktion III wurden in 1 l Methylglykol gelöst und in einem 2 l-Erlenmeyerkolben mit flachem Boden unter Rühren und Einleiten eines schwachen Sauerstoffstromes mit einer 1000-Watt-Glühbirne belichtet. Als Wärmefilter diente eine 7-proc. $FeSO_4$-Lösung, die viertelstündlich gewechselt wurde. Nach 8 Stunden wurde das ausgefallene Fagopyrin abfiltriert und das Filtrat weiterbelichtet, bis eine Probe mit methylalkoholischer Kalilauge eine rein grüne Färbung gab. Nach Abfiltrieren des Niederschlages und Einengen des Filtrates auf 100 ccm wurde der Rest des Farbstoffes mit der 10-fachen Menge Äther ausgefällt. Nach Stehen über Nacht wurde filtriert. Die vereinigten, mit Methanol gewaschenen Niederschläge lieferten getrocknet ein rotes Pulver mit einem Farbstoffgehalt von 60—80% (Methode II). Ausbeute gegen 80%.

Das aus der Photoreaktion stammende Fagopyrin wurde in 5-proc. methanolischer Kalilauge gelöst (grün, rote Fluorescenz). Durch Eingießen der filtrierten Lösung in 2n-Salzsäure wurde der Farbstoff wieder in roten Flocken ausgefällt. Ausbeute 60—70%. Farbstoffgehalt etwa 90% (Methode II).

5. Die reduzierende Acetylierung des Protofagopyrins

30 mg der Fraktion III wurden mit 10 ccm Acetanhydrid, Zinkstaub und wenig Natriumacetat 1—2 Minuten gekocht. Nach 4—5 Minuten goß man die Lösung in heißes Wasser, nahm den ausfallenden Niederschlag in 10 ccm Benzol auf und kochte die vorher getrocknete Benzollösung in einem verdunkelten Raum mit

etwa 50 mg Chloranil. Nach wenigen Minuten färbte sich die Lösung rot und die Banden bei 593 mμ und 553 mμ waren nach dem Abkühlen unter Luftabschluß gut abzulesen. Gelingt es nicht, eine rote Benzollösung zu erhalten, so muß man in einem, evtl. mehreren neuen Versuchen die Reduktionsdauer variieren.

6. Kristallisation des Fagopyrins

600 mg des 90-proc. Farbstoffes wurden in 20 ccm geschmolzenem Phenol durch einstündiges Digerieren auf dem Dampfbad etwa zur Hälfte gelöst. Man saugte schnell durch eine Glasfritte G 2 in ein kleines Becherglas und fügte 2 ccm Methanol hinzu, um ein Erstarren des Phenols zu verhindern. Diese Lösung wurde in einem Exsiccator über Methanol aufbewahrt. Nach zwei Tagen wurde abzentrifugiert, der kristalline Niederschlag mit Methanol gewaschen und im Hochvak. bei 70° über KOH und P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 104,7 mg kristallines Fagopyrin. Diese Kristallisation kann mehrfach wiederholt werden. Die reduzierende Acetylierung und anschließende Dehydrierung mit Chloranil wurde wie beim Hypericin[11]) durchgeführt.

$C_{32}H_{36}O_{10}N_2$ (728,68)

Ber.	C 69,22	H 4,98	N 3,84	O 21,96
Gef.*)	» 68,95 69,22	» 5,03 5,06	» 3.91 3,95	» 21.83 21,96
	$2\,C \cdot CH_3$	Ber. 4,13	Gef. 3,12	
	$N\text{-}CH_3$	Ber. 2,06	Gef. 0,63	

*) Nach Abzug von 1,33% Cl und 2,45% Asche = 3,78% von der Einwaage.

Abbau des Fagopyrins mit Pyridiniumbromid

213 mg Farbstoff mit 94% (Methode II) = 200 mg Fagopyrin wurden mit 10 g Pyridiniumbromid (oder Pyridiniumchlorid) innig gemischt, dann auf 220° erhitzt und 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten löste man in Methanol, zentrifugierte und wusch dreimal mit Methanol. Der getrocknete Niederschlag wurde in Pyridin gelöst und zweimal an Gips chromatographiert. Breite schwarze Zonen blieben an der Säule haften, während der rote Farbstoff in die Vorlage gewaschen wurde. Nach Einengen i. V. wurde in verd. Salzsäure eingerührt und zentrifugiert. Ausbeute 74,5 mg, Hypericingehalt (kolorimetrisch bestimmt) 63,7 mg.

p-Nitrobenzoylester

65 mg des obigen Spaltproduktes wurden in 5 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 300 mg p-Nitrobenzoylchlorid versetzt.

Nach 12 Stunden wurde in 20 ccm Methanol aufgenommen, filtriert und der Niederschlag mehrfach mit Methanol gewaschen. Das trockene Präparat wurde aus 30 ccm Nitrobenzol an Gips chromatographiert. Die gelbe Hauptzone wurde in die Vorlage gewaschen, und das Lösungsmittel bei 50°/1 mm fast vollständig abdestilliert. Dann versetzte man tropfenweise unter Anreiben mit Cyclohexan. Nach 24 Stunden wurde abgesaugt und mehrfach mit Cyclohexan gewaschen. Ausbeute nach dem Trocknen bei 70°/0,01 mm 37,3 mg. Hellgelbe, mikroskopische Nadeln. Ab 280° Zers. ohne Schmp.

Penta-(p-nitro-benzoyl)-hypericin*) $C_{65}H_{31}O_{23}N_5$ (1250)

Ber. C 62,45 H 2,50 N 5,60 O 29,44

Hexa-(p-nitro-benzoyl)-hypericin $C_{72}H_{31}O_{26}N_6$ (1400,6)

Ber.	C 61,74	H 2,56	N 6,00	O 29,70
Gef.	» 61,53 62,29	» 2,92 3,08	» 5,71 5,71	» 29,84 28,92

*) Nach dem Analysen-Ergebnis kommt auch diese Verbindung in Frage.

p-Nitrobenzoyl-hypericin

81,7 mg Hypericin wurden in der gleichen Weise, wie beim Spaltprodukt des Fagopyrins beschrieben, verestert. Ausbeute 69,8 mg. Hellgelbe Nädelchen. Zers. ab 280°, ohne zu schmelzen.

Gef. C 61,66 62,06 H 2,72 2,71 N 5,61 5,76 O 30,01 29,47

Benzoylfagopyrin

200 mg Fagopyrin in 15 ccm Pyridin wurden tropfenweise mit 3,5 ccm reinem Benzoylchlorid versetzt. Nach 6 Stunden wurden weitere 1,5 ccm Benzoylchlorid zugefügt, und die Reaktionsmischung 2 Stunden auf 70° erwärmt. Unter Eiskühlung fügte man 5 ccm Methanol zu, goß in Wasser, nahm mit Äther-Benzol auf und erhielt nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. ein dunkelgelbes Öl, das beim Anreiben mit Äther-Cyclohexan einen dunkelgelben Niederschlag ergab.

Man adsorbierte aus Benzol-Cyclohexan 5:1 an Gips. Die gelbe Zone des Chromatogramms wurde mit reinem Benzol eluiert, das Eluat eingeengt und vorsichtig mit Cyclohexan versetzt. Dabei fiel das Benzoyl-fagopyrin als hellgelbes, feinkristallines Pulver aus. Die chromatographische Reinigung wurde ein- bis zweimal wiederholt. Aus dem Eluat der roten Zone konnte kein kristalliner Ester gewonnen werden. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{42}H_{30}O_{10}N_2\ (C_7H_6O)_6$ (1353,5)

Ber. C 74,53 H 4,47 N 2,07
Gef. » 76,83 77,16 » 4,73 4,79 » 2,06

p-Nitrobenzoyl-fagopyrin

200 mg Fagopyrin und 1,5 g p-Nitrobenzoylchlorid wurden in 15 ccm wasserfreiem Pyridin 20 Min. geschüttelt. Nach 4 Stunden fügte man noch 0,5 g Reagens hinzu und schüttelte weiter. Nach 2 Stunden wurde Methanol zugesetzt, die Reaktionslösung auf Wasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abzentrifugiert und getrocknet. Das Rohprodukt wurde mehrmals mit abs. Äther gewaschen.

a) Hexa-p-nitrobenzoyl-fagopyrin

Durch Adsorption aus Benzol-Aceton 10:1 an Naturgips wurde die Hexa-p-nitrobenzoylverbindung (gelbe Zone) von dem Penta-p-nitrobenzoat (rote Zone) getrennt. Die gelbe Zone ließ sich mit Benzol-Aceton 1:1 eluieren. Nach Einengen des Lösungsmittels versetzte man die reingelbe Lösung langsam mit Tetrachlorkohlenstoff und erhielt nach dem Abkühlen feine gelbe Nädelchen vom Schmp. 238° (Zers.). Die chromatographische Reinigung wurde wiederholt. Durch Umkristallisieren wurden nur unreine Präparate erhalten. Zur Analyse wurde bei 60° i. Hochv. getrocknet.

$C_{42}H_{30}O_{10}N_2(C_7H_4O_3N)_6$ (1623,5)

Ber. C 62,14 H 3,35 N 6,90
Gef. » 61,97 61,99 » 3,22 3,25 » 6,90 6,91

b) Penta-p-nitrobenzoyl-fagopyrin

Das Eluat der roten Zone wurde bei 200 mm Hg eingeengt und die noch warme Benzollösung bis zur beginnenden Trübung mit Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach dem Abkühlen schied sich das Penta-p-nitrobenzoat in feinen büscheligen Nadeln vom Schmp. 203° (Zers.) ab. Die Verbindung ließ sich gut aus Benzol-Tetrachlorkohlenstoff umkristallisieren. In Acetanhydrid zeigte sie auf Zusatz von Pyroboracetat keine Farbvertiefung oder Fluoreszenz.

$C_{42}H_{30}O_{10}N_2\ (C_7H_4O_3N)_5$ (1474,3)

Ber. C 62,72 H 3,49 N 6,65
Gef. » 62,50 62,65 » 3,51 3,48 » 6,50 6,71

p-Brombenzoyl-fagopyrin

270 mg Fagopyrin und 2,8 g p-Brombenzoylchlorid wurden in abs. Pyridin gelöst. Nach 3—4 Stunden goß man die Reaktionsmischung in wäßriges Methanol. Es fiel ein rotbrauner Niederschlag aus, der zur Abtrennung von p-Brombenzoesäure-anhydrid zweimal mit je 10 ccm Benzol behandelt wurde. Die verd. Benzollösung wurde mit Cyclohexan versetzt (3 : 1) und durch eine Säule von aktiviertem Naturgips filtriert. Aus der rein gelben Spitzenfraktion kristallisierte das p-Brombenzoat in gelben feinen Nädelchen nach vorsichtigem Zusatz von Isopropanol. Die chromatographische Reinigung mußte zweimal wiederholt werden. Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvak. getrocknet.

$C_{42}H_{29}O_{10}N_2(C_7H_4OBr)_7$ (2009,9)

Ber.	C 54,37	H 2,86	N 1,39	Br 27,83
Gef.	» 54,39 54,49	» 2,82 2,97	» 1,39 1,36	» 29,43 29,41

Pseudofagopyrin

40 mg des Hexa- (oder Penta)-p-nitrobenzoates wurden unter Einleiten von N_2 mit 20 ccm 5-proc. methanolischer Kalilauge auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion filtrierte man die erkaltete Lösung durch eine Glasfritte. Nach Zusatz von wäßriger Salzsäure zum Filtrat fiel ein flockiger roter Niederschlag aus, der abfiltriert und gut mit 2 n-Sodalösung, danach mit reinem Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 20 mg.

In der gleichen Weise ließ sich das Pseudofagopyrin auch aus den übrigen Estern gewinnen.

Tab. 3.
Absorptionsbanden des Pseudofagopyrins (mμ)

Pyridin	**613**	562 rotviolett	(522)
konz. H_2SO_4	**661**	607 grün	**519**
Acetanhydrid	**605**	559 rotviolett	
Pyroboracetat	**649**	599 grün, rote Fluoreszenz	

Veresterung des Pseudofagopyrins mit p-Nitrobenzoylchlorid: 70 mg Pseudofagopyrin ließen sich mit 300 mg p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin glatt verestern. Der erhaltene Ester wurde chromatographiert, dabei trat nur eine goldgelbe Zone auf. Beim Einengen des Eluates fiel ein goldgelber, feinkristalliner Niederschlag aus, der nach dem Verseifen mit methanolischem Alkali wieder die Banden des Pseudofagopyrins zeigte. Zur Analyse wurde bei 60° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{42}H_{27}O_{10}N_2\,(C_7H_4O_3N)_9$*) (2070,6)

Ber.	C 60,90	H 3,06	N 7,44
Gef.	» 61,24	» 3,37	» 7,48

*) Berechnet unter der Annahme gleicher Summenformeln für Fagopyrin und Pseudofagopyrin.

N-Acetylglucosamin als determinante Gruppe in künstlichen Antigenen

Von *Otto Westphal* und *Hans Schmidt*

(Aus dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander G. m. b. H., Säckingen [Baden] und dem Institut f. exp. Therapie, „Emil von Behring", Marburg a. d. L.)*)

(Eingelaufen am 15. November 1951)

Die immunchemischen Untersuchungen der letzten 20 Jahre haben gezeigt, daß für die serologische Spezifität komplexer Kohlenhydrat-Protein-Verbindungen vielfach wohldefinierte niedermolekulare determinante Gruppen[1]) des Kohlenhydrat-Anteils verantwortlich sind. Durch die Arbeiten mit chemospezifischen, künstlichen Antigenen und die Aufklärung spezifischer Bakterien-Polysaccharide — insbesondere der Pneumococcen — ist bekannt, daß determinante Gruppen von Kohlenhydrat-Haptenen[2]) im allgemeinen in der Größenordnung von Monosaccharid- oder Disaccharid-Radikalen zu suchen sind. Mit dieser Erkenntnis wurden die hochmolekularen natürlichen Kohlenhydrat-Antigene grundsätzlich der immunchemischen Strukturaufklärung zugänglich.

Zahlreiche Glycoproteide und Mucopolysaccharide, welche als Antigene oder Haptene markante Spezifität aufweisen, enthalten als Baustein das N-Acetylglucosamin[3]).

Einige dieser Mucopolysaccharide zeigen untereinander serologische Verwandtschaft (Kreuzreaktion), und es erscheint möglich, daß diese durch den gemeinsamen Glucosamin-Baustein oder ein Radikal, an dessen Aufbau Glucosamin beteiligt ist, verursacht wird. Die spezifitätsbestimmende Beteiligung von N-Acetylhexosamin in Kohlenhydrathaptenen wurde z. B. an der Blutgruppensubstanz A demonstriert[4]). Der Acetylgehalt gewisser A-Präparate läßt sich praktisch vollständig durch N-Acetylhexosamin erklären[5]) (vgl. [6,7]). Die schonend entacetylierte A-Substanz ist serologisch unwirksam, während N-Reacetylierung die volle A-Wirksamkeit (Schafblutlyse-Hemmungstest) zurückliefert[4]).

---

[1]) J. R. Marrack, The chemistry of antigens and antibodies, London 1938. W. C. Boyd, Fundamentals of Immunology, 2. Aufl., New York 1947.

[2]) Vgl. O. Westphal, Ang. Chem. **57**, 57 (1944).

[3]) C. Rimington, Bioch. J. **25**, 1062 (1931); K. Meyer, Cold Spring Harbor Symp. quant. Biol. **6**, 91 (1938); J. M. Stacey, Chem. and Ind. **62**, 110 (1943).

[4]) K. Freudenberg und H. Eichel, Ann. **510**, 240 (1934); **518**, 97 (1935).

[5]) K. Freudenberg und O. Westphal, Heidelberger Akad. **1938**, 1.

[6]) W. T. J. Morgan, Experientia **3**, 257 (1947); D. Aminoff, W. T. J. Morgan und W. M. Watkins, Bioch. J. **46**, 426 (1950).

[7]) H. Baer, E. A. Kabat und V. Knaub, J. exp. Med. **91**, 105 (1950); E. A. Kabat et al., daselbst **91**, 433 (1950).

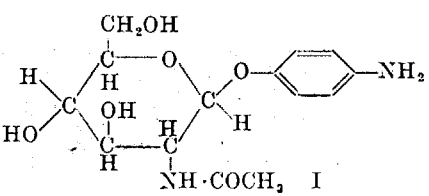
*) Die chemischen Untersuchungen wurden zum größten Teil 1944 an der Biochemischen Abteilung des Chemischen Instituts in Göttingen durchgeführt.

Manche A-Präparate zeigen serologische Verwandschaft mit den spezifischen Polysacchariden des Pneumococcus Typ XIV[8]), (vgl. [6,7]) und des Anthraxbazillus[9]). Alle drei Haptene enthalten N-Acetylglucosamin und Galaktose, und diese Zuckereinheiten oder ihre Kombination sind vermutlich für die beobachteten Kreuzreaktionen verantwortlich. Auch das hochgereinigte spezifische Polysaccharid des TypI-Pneumococcus, welches Acetylglucosamin und Galakturonsäure enthält, ergibt serologische Kreuzreaktion mit der A-Substanz[10]). Nach der Einwirkung des Blutgruppenfermentes aus menschlichem Speichel schwindet bei beiden Polysacchariden die A-spezifische Wirksamkeit[11]). Auch hier kann angenommen werden, daß der gemeinsame Baustein Acetylglucosamin für die serologische Verwandtschaft mitverantwortlich ist und daß das Blutgruppenferment in beiden Fällen an dieser Saccharid-Einheit angreift.

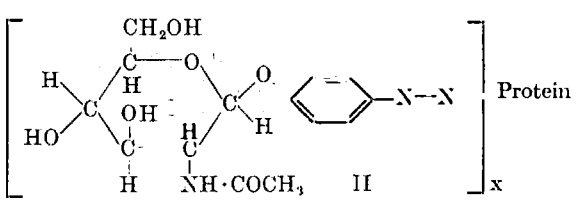
Allerdings gibt es stark antigene, N-Acetylglucosamin enthaltende Glycoproteide, wie z. B. einige Serumglobuline (C. Rimington[3]) u. a., deren antigene Spezifität nachweislich nicht vom Kohlenhydratanteil allein bestimmt ist[12])

Um die Rolle des N-Acetylglucosamins als determinante Gruppe in Antigenen zu prüfen, haben wir künstliche Antigene mit N-Acetyl-β-glucosamin als chemospezifischer (determinanter) Gruppe dargestellt und serologisch geprüft.

Zur Gewinnung geeigneter Vollantigene stellten wir das p-Aminophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid (I) her, das wir nach der Methode von K. Landsteiner[2]) (Azomethode) an verschiedene Proteine kuppelten. Als Proteinträger dienten Eialbumin (EA), Rinderserumprotein (RS)*), Schweineserum-protein (SS)*) und kristallisiertes



I



II

[8]) W. F. Goebel et al., J. biol. Chem. **129**, 455 (1939); P. B. Beeson und W. F. Goebel, J. exp. Med. **70**, 239 (1940); J. Immunol **38**, 231 (1940). Vgl. E. A. Kabat et al., J. exp. Med. **87**, 295; **88**, 43 (1948); D. Aminoff und W. T. J. Morgan, Nature **162**, 579 (1948).

[9]) G. Ivanovics, Zf. Immunitätsf. **98**, 373 (1940).

[10]) W. F. Goebel und B. F. Chow, J. exp. Med. **62**, 179 (1935).

[11]) H. Sobotka et al., J. infect. Dis. **60**, 257 (1937).

[12]) J. D. Coghill und Creighton, J. Immunol. **35**, 477 (1938). Vgl. R. M. Ferry und A. H. Levy, J. biol. Chem. **105**, XXVII (1934) (Eialbumin); H. E. Stockinger und M. Heidelberger, J. exp. Med. **66**, 251 (1937) (Thyreoglobulin).

*) Gesamtserumproteine.

Pferdeserum-albumin (PA). Die so erhaltenen Azoproteine mit einem Gehalt von ~ 12,5% N-Acetylglucosamin (II) wurden an Kaninchen injiziert und die entsprechenden Antiseren gewonnen.

Immunisierung. — Kaninchen wurden mit 1-proc. Lösungen der Azoproteine immunisiert, und zwar am 1. Tag: 2 ccm intraperitoneal, 2 ccm subkutan und 1 ccm intravenös; am 5. Tag: 2 ccm i. p., 1 ccm i. v.; am 10. Tag: 1,5 ccm i. v. und am 15. und 20. Tag je 2 ccm i. v.; im ganzen also 135 mg Azoprotein, entsprechend etwa 17 mg gekuppeltem Acetylglucosamin. 8 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere entblutet und die Seren gewonnen.

Serologische Prüfung der Antiseren. — Wir erhielten im allgemeinen kräftig präcipitierende Kaninchen-Antiseren. Es wurden Präcipitationsversuche durchgeführt (Tab. 1), aus denen hervorgeht, daß in allen Fällen die heterologe Präcipitation nahezu die Stärke der homologen Reaktion erreicht. Dies muß im allgemeinen auf den allen Antigenen gemeinsamen N-Acetylglucosamin-Baustein zurückgeführt werden, welcher sich erwartungsgemäß als determinanter Faktor durchsetzt. p-Aminophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid wurde in keinem Falle präcipitiert.

Tab. 1

Homologe und heterologe Präcipitation der Azoproteine mit den Azoprotein-Antiseren*)

0,2 ccm Serum + 0,3 ccm NaCl + 0,5 ccm Antigenlösung; 3 Stdn. bei 37°, dann 12 Stunden im Eisschrank

Serum	Antigen									p-Aminophenyl-N-acetyl-ß-glucosaminid		
	Gl-EA			Gl-RS			Gl-SS					
Verd. 1:	1000	10000	100000	1000	10000	100000	1000	10000	100000	1:50	500	5000
239 Anti Gl-EA	++	++	+	+++	++	+	++++	++++	—	—	—	—
296 Anti Gl-RS	+++	+	+	++++	+++	+++	++++	+++	++	—	—	—
297 Anti Gl-SS	+	+	±	++++	++	++	++++	++++	++	—	—	—
Kontrolle (Kaninchen-Normalserum)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*) ++++ = sehr starke, +++ = starke, ++ = mäßige, + = schwache, aber deutliche, ± = sehr schwache, — = keine Präcipitation.

Präcipitationsversuche mit dem Trägerprotein allein (Tab. 2) ergaben, daß die Rinderserum-Komponente sich gar nicht durchsetzte — nicht einmal bei der homologen Reaktion —, also vollkommen durch die N-Acetylglucosamin-phenylazo-Gruppe überdeckt war, und daß die Eialbumin-Komponente nur in hohen Konzentrationen (unspezifisch) reagierte. Schweineserum zeigt dagegen ein starkes Übergreifen. Zu prüfen wäre daher, ob Acetylglucosamin enthaltende Glycoproteide des normalen Schweinserums für das serologische Übergreifen verantwortlich sind.

Tab. 2
Präcipitation der ungekuppelten Trägerproteine mit den Azoprotein-Antiseren (gleiche Technik wie Tab. 1)

Serum	Antigen											
	EA				RS				SS			
Verd. 1:	100	1000	10000	100000	100	1000	10000	100000	100	1000	10000	100000
293 Anti Gl-EA	†††	†	—	—	—	—	—	—	††	††	—	—
296 Anti Gl-RS	—	±	±	—	—	—	—	—	†††	†††	†††	††
297 Anti Gl-SS	†††	—	—	—	—	±	—	—	††††	††††	†	†

Wegen der ausgeprägten Spezifität des Gl-RS-Antiserums 296 wurden weitere Kaninchen mit Gl-RS immunisiert. Ferner wurde eine Immunisierung mit Gl-PA durchgeführt, da PA (Pferde-Crystalbumin) als immunologisch schwaches und wenig dominantes Trägerprotein gilt (L. F. Hewitt[13])). Die erhaltenen wirksamsten Antiseren präcipitierten das homologene und heterologe Antigen noch in Verdünnungen bis $1:10^5$ (+).

Hemmungstest. — Um die spezifitätsbestimmende Rolle der N-Acetylglucosamin-phenylazo-Gruppe in den Antigenen, insbesondere bei Gl-RS, weiterhin nachzuweisen, wurde die Hemmungswirkung von N-Acetylglucosamin, p-Aminophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid und p-Aminophenyl-β-glucosid auf die Präcipitation von Gl-RS durch Gl-RS-Antiserum 296 untersucht (Tab. 3).

Tab. 3
Hemmungswirkung einiger Präparate auf die Präcipitation von Gl-RS durch Gl-RS-Antiserum

0,2 ccm Serum 296 + 0,5 ccm Lösung der Testsubstanz; dann 0,5 ccm Antigenlösung (Gl-RS, 1-proc.) hinzu. Ablesung nach 3 Stunden (37°) und 12 Stunden (0°)

Substanz	Verdünnung						
	1:1000	2000	4000	8000	16000	32000	64000
0,9% NaCl (Kontrolle)	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††
N-Acetylglucosamin	††	††	††	†††	†††	†††	†††
p-Aminophenyl-N-acetylglucosaminid	—	—	—	—	—	—	—
p-Aminophenyl-ß-glucosid	††	††	††	†††	†††	†††	†††
Genuine A-Substanz aus Schweinemagen	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††
A-Substanz nach Papain- und 2n-HCl-Behandlung	—	—	—	—	—	—	—

Aus Tab. 3 geht hervor, daß nur (Phenyl-) Glycoside des N-Acetylglucosamins spezifisch hemmen, während eine entsprechende Verbindung der (an sich konfigurativ entsprechenden) Glucose, wie zu erwarten, keinerlei Hemmungswirkung ausübt. N-Acetylglucosamin selbst hemmt praktisch nicht. Dies steht in Analogie zu den Befunden an anderen Monosacchariden[14]) (Glucose, Galaktose u. a.)

[13]) L. F. Hewitt, Bioch. J. **30**, 2229 (1936); **31**, 1047 (1937).
[14]) W. F. Goebel und O. T. Avery, J. exp. Med. **50**, 521, 533 (1929)ff.

und ihren spezifischen Antiseren: die Affinität der freien Zucker zu den entsprechenden Antikörpern ist im allgemeinen gering. Es ist überdies wahrscheinlich, daß die Gesamtspezifität des Antiserums 296 durch die N-Acetylglucosamin-phenyl-Gruppe gegeben ist, in welcher N-Acetylglucosamin als endständiges Radikal allerdings den ausschlaggebenden determinanten Faktor darstellt. Diese Versuche beweisen, daß N-Acetylglucosamin in Antigenen markante serologische Spezifität verursachen kann.

Im Hemmungsversuch (Tab. 3) wurden auch 2 Präparate der gruppenspezifischen Substanz A aus Schweinemagen geprüft. Wie Tab. 3 zeigt, verursachte die genuine, nach dem Verfahren von W. T. J. Morgan u. H. K. King[15]) dargestellte A-Substanz keine Hemmungswirkung, während ein mit Papain und anschließend mit kalter 2 n-Salzsäure behandeltes A-Präparat hemmte. Es ist anzunehmen, daß durch diese Behandlung, bei der die serologische A-Wirksamkeit hinsichtlich der Hemmung der Schafblutlyse durch Kaninchen-Anti-A-Serum voll erhalten blieb (während die Wirksamkeit im Isoagglutinations-Hemmungsversuch abgeschwächt war), endständiges N-Acetyl-β-glucosaminid in der A-Substanz freigelegt wird[16]). — N-Acetylglucosamin-Antiseren dürften sich allgemein zum Nachweis von komplexen Acetylglucosaminiden eignen, in welchen das Glucosamin endständig wie bei den vorliegenden künstlichen Antigenen angeordnet ist.

Beschreibung der Versuche

(mitbearbeitet von Elisabeth Reiche)

Versuche, das Tetraacetyl-bromglucosamin von R. C. G. Moggridge und A. Neuberger[17]) nach der Methode von E. Glaser und W. Wulwek[18]) mit p-Nitrophenol umzusetzen, waren erfolglos. Dagegen führte die Anwendung des Verfahrens von B. Helferich u. Mitarbeiter[19]) zum Ziele, welche durch Zusammenschmelzen des öligen Gemisches von α- und β-Pentaacetylglucosamin mit Phenol bei Gegenwart geeigneter Katalysatoren Tetraacetyl-phenyl-β-glucosaminid in mäßiger Ausbeute darstellen konnten[20]). In Analogie hierzu erhielten wir bei der Umsetzung sowohl des reinen β-Pentaacetylglucosamins, wie auch der α-Form[21]) mit Nitrophenol bei Gegenwart katalytischer Mengen von Toluolsulfosäure p-Nitrophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminid in befriedigenden Ausbeuten. Das Verfahren von Helferich ist durch E. M. Montgomery, N. K. Richtmeyer und C. S. Hudson[22]) verbessert worden. Unter Anwendung der dort beschriebenen Kunstgriffe konnten wir die Ausbeute unseres Glucosaminides jedoch nicht wesentlich steigern. Die weitere Umsetzung des p-Nitrophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminids zum p-Aminophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid erfolgte in üblicher Weise und mit guten Ausbeuten.

p-Nitrophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminid. — 11,3 g β-Pentaacetylglucosamin[20]), 13,5 g analysenreines p-Nitrophenol und 0,15 g Toluolsulfosäure wurden in einem

[15]) Bioch. J. **37**, 640 (1943).

[16]) H. Schmidt und O. Westphal, FIAT Rev. German Science 1939—1946, Biochem. II, 90/91 (1948). Vgl. hierzu J. M. Stacey[3]) sowie J. M. Stacey und J. M. Woolley, Chem. Soc. **1940**, 184; **1942**, 550 (Kohlenhydrat des Ovomucoids).

[17]) Chem. Soc. **1938**, 748.

[18]) Bioch. Zf. **145**, 514 (1934).

[19]) Ber. **66**, 378 (1933) und folgende Arbeiten.

[20]) B. Helferich und A. Iloff, H. **221**, 252 (1933).

[21]) O. Westphal und H. Holzmann, Ber. **75**, 1274 (1942).

[22]) Am. Soc. **64**, 690 (1942).

offenen Rundkolben auf dem Ölbad zusammengeschmolzen. Die Schmelze wurde unter Rühren einige Minuten auf 110—115°, dann 2 Stunden auf 105° gehalten. Noch warm, wurde mit 100 ccm Chloroform aufgenommen, mit Wasser und dann so lange mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, bis die gelbe Farbe des Nitrophenolates verschwunden war. Danach wurde nochmals mit Wasser behandelt. Zwischen der dunklen Chloroformschicht und der wäßrigen Phase schieden sich schon während des Ausschüttelns feine Kristalle ab, deren Menge beim Stehen über Nacht noch zunahm. Durch Zentrifugieren konnte man diese mittlere Kristallphase als kompakten Kuchen erhalten. Die wäßrige Schicht wurde vorsichtig abgehoben und der braune Kristallkuchen auf Ton gebracht. Die Chloroformschicht enthielt nur noch geringe Mengen des Glucosaminids. Die auf Ton getrockneten braunen Kristalle wurden $^1/_4$ Std. lang mit 40—50 ccm siedendem Methanol extrahiert, abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Das p-Nitrophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminid wurde so in nahezu farblosen bis schwach hellbräunlich gefärbten Nadeln erhalten. Ausbeute 3,4 g, 25% d. Th. — Zur Umkristallisation eignet sich ein Gemisch gleicher Teile von Chloroform und Äthanol. Die Substanz kristallisiert dann in glänzenden Nädelchen oder flachen Blättchen von schwach hellbräunlichem Schimmer. Die Spitzen der Nädelchen zeigen unter dem Mikroskop blaue Fluoreszenz. Schmp. 241° (korr.).

$C_{20}H_{21}O_{11}N_2$ (468,2)	Ber.	C 51,26	H 5,17	N 5,98
	Gef.	51,53	» 5,17	» 5,92

Optische Drehung (Pyridin): $[\alpha]_D^{18} = -46{,}75°$.

p-Aminophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminid. — 3,5 g feingepulvertes p-Nitrophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminid wurden in 100 ccm abs. Methanol suspendiert und nach Zusatz von 1 g Pd-$BaSO_4$-Katalysator (7-proc.) bei Atmosphärendruck hydriert. Nach 1 Stunde ist die Reaktion beendet und das Material in Lösung gegangen, welche nach Filtration eingeengt wird, worauf das Reaktionsprodukt nahezu farblos auskristallisiert. Umkristallisation erfolgt durch Lösen in der eben notwendigen Menge heißem abs. Äthanol und Versetzen mit der 6—8fachen Menge Äther. Über Nacht schieden sich 2,85 g (85% d. Th.) Aminoverbindung in farblosen, weichen Nädelchen vom Schmp. 168° (korr.) aus. — Bemerkenswert ist die Löslichkeit der Substanz in Wasser; man erhält schäumende Lösungen. Außer in Äther und Petroläther ist das Glucosaminid in nahezu allen organischen Mitteln löslich.

$C_{20}H_{26}O_9N_2$ (438,2)	Ber.	C 54,77	H 5,94	N 6,38
	Gef.	» 55,07	» 6,21	» 6,40

Optische Drehung (Pyridin): $[\alpha]_D^{18} = -35{,}5°$.

p-Nitrophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid. — 5,5 g p-Nitrophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminid wurden in 100 ccm Methanol-Chloroform (1:1) in der Wärme unter Rückfluß gelöst. Zur kochenden Lösung wurden 3 ccm $n/_{10}$-Natriummethylat-Lösung gegeben. Nach wenigen Minuten schied sich das Reaktionsprodukt in Form eines Kristallbreis von farblosen Nädelchen aus, welche abgesaugt und mit Methanol gewaschen und getrocknet wurden. Ausbeute 4,3 g (93% d. Th.). Schmp. 214° (korr.). Aus Wasser läßt sich die Substanz als Monohydrat umkristallisieren, welches derbe glasklare Spieße vom Schmp. 204° bildet und das i. V. bei 100° über P_2O_5 die theoretische Menge Wasser verliert.

$C_{14}H_{18}O_8N_2$ (342,15)	Ber.	C 49,11	H 5.30	N 8,18
	Gef.	» 49,15	» 5,23	» 8,08

Optische Drehung (Pyridin): $[\alpha]_D^{15} = -25{,}5°$.

p-Aminophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid (I). — a) 2,7 g p-Nitrophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid wurden in 100 ccm Methanol suspendiert und wie oben beschrieben mit Pd-$BaSO_4$ hydriert. Innerhalb weniger Minuten war die Reaktion beendet und hatten sich weiche Nädelchen ausgeschieden, welche durch

Erwärmen in Lösung gebracht wurden. Nach Filtration, Einengen auf 50 ccm und Kühlen fielen sternförmig angeordnete Nädelchen aus, deren Menge durch Äther-Benzin-Zusatz noch erhöht wurde. Ausbeute 2,1 g (85% d. Th.); Schmp. 228° u. Zers. (korr.).

b) 3,3 g p-Aminophenyl-tetraacetyl-β-glucosaminid wurden in 20 ccm abs. Methanol heiß gelöst und durch Zusatz von 2 ccm n/$_{10}$-Natriummethylatlösung (Methanol) O-entacetyliert. Das Reaktionsprodukt schied sich nach 15 Min. Rückflußkochen praktisch quantitativ und analytisch rein aus. Es wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,1 g (90% d. Th.) vom Schmp. 227—228° u. Zers. (korr.); Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Substanz: 228° (korr.).

$C_{14}H_{20}O_6N_2$ (312,15) Ber. C 53,82 H 6,45
Gef. » 53,72 » 6,54

Optische Drehung (Wasser): $[\alpha]_D^{20} = +12{,}6°$.

Darstellung der N-Acetylglucosamin-phenylazo-proteide (II)

0,87 g p-Aminophenyl-N-acetyl-β-glucosaminid wurden in 26,5 ccm Wasser gelöst. Hinzu fügten wir 5,5 ccm n-HCl. Nach Kühlung auf 1—2° wurde eine eiskalte Lösung von 200 mg $NaNO_2$ in 8 ccm Wasser hinzugegeben. Die Diazoniumsalz-Lösung wurde in 4 gleiche Teile (je 10 ccm) geteilt und unter Eiskühlung in die folgenden alkalischen Proteinlösungen einfließen gelassen; jeweils 1 g Protein war in 50 ccm n/25-NaOH in der Kälte gelöst: Eialbumin, Rinderserumprotein (Totalprotein), Schweineserumprotein (Totalprotein) und kristallisiertes Pferdeserumalbumin. — Die tiefrot gefärbten Lösungen blieben einige Stunden bei 1—2° stehen. Dann wurden sie mit n-HCl auf p_H 7—7,5 gebracht, mit Wasser auf 122 ccm Volumen aufgefüllt (1-proc. Antigen-Lösung) und je mit 950 mg NaCl versetzt, um die physiologische Kochsalzkonzentration einzustellen. Die Sterilhaltung der Lösungen wurde mit etwas Toluol erreicht. Diese Lösungen wurden zur Immunisierung verwendet.

Die Kondensation von Thio-säureamiden mit Aminen, Aminosäuren und Proteinen

Fritz Micheel, Zbigniew Krzeminski, Wolfgang Himmelmann und *Alfred Kühlkamp*

(Aus dem Organ. Chem. Institut der Universität Münster [Westf.])

(Eingelaufen am 19. November 1951)

In früheren Mitteilungen war über die Einwirkung von Formamid und Thioformamid auf verschiedene Proteine und Aminosäuren berichtet worden[1]). Da die Fortführung der Arbeiten durch die Kriegs- und Nachkriegsereignisse sehr beeinträchtigt wurde, kann erst jetzt über die Ergebnisse berichtet werden.

Obwohl die Untersuchungen ihren Ausgang von der von dem einen von uns früher beobachteten Umsetzung von Proteinen mit

[1]) Micheel und Mitarb., Chem. Ber. **80**, 37 (1947); Micheel, Istel, Schnacke, Chem. Ber. **82**, 131 (1949).

Thioformamid (I) nahm, sei doch zuerst aus Gründen der Übersichtlichkeit das Verhalten von Aminen und Aminosäuren und ihren Derivaten gegenüber diesem Stoffe behandelt. Während Proteine, wie früher gezeigt[1]), in der Kälte schnell mit I unter Bildung von schwefelhaltigen Produkten reagieren, bleibt dieser Umsatz unter den gleichen Bedingungen mit den meisten der untersuchten freien Aminosäuren aus. Lediglich das Lysin (II) und das Arginin (III) reagieren in der Kälte unter Bildung wohldefinierter, kristalliner Kondensationsprodukte. Ebenso verhält sich der Glykokollester (IIIa)[2]). Glycin (IV), Alanin (V), Leucin (VI), Histidin (VII), Glycylglycin (VIII), Tyrosin (IX), Asparaginsäure (X), Glutaminsäure (XI) und Prolin (XII) reagieren in der Kälte nicht. Erhitzt man jedoch auf 60°, so tritt bei einigen Reaktion ein, und die Kondensationsprodukte aus IV, V, VI und VII konnten in reiner, krist. Form isoliert und in ihrer Konstitution geklärt werden. Das kristalline Produkt aus IX bereitete bei der Reinigung große Schwierigkeiten, so daß es zunächst zurückgestellt wurde.

Für das aus Arginin-carbonat und I bei Zimmertemperatur erhaltene Kondensationsprodukt[3]) vom Schmp. 186—187° ließ sich die Formel eines N(α)-Thio-formyl-arginins (XIII) beweisen: $H_2N \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot (CH_2)_2 \cdot CH \cdot (NH \cdot CHS) \cdot COOH \cdot H_2O$. Das Kristallwasser entweicht erst beim Trocknen im Hochvacuum bei 110° über P_2O_5. Die Konstitution ergibt sich aus folgenden Befunden: Die Sakaguchi-Reaktion tritt in gleicher Stärke, wie beim Argininearbonat auf, also muß die Guanido-gruppe frei sein. Es bildet sich kein Kupfer(II)-komplex: die NH_2-Gruppe ist blockiert. Beim Kochen der wäßrigen Lösung mit $CuCO_3$ entsteht langsam Kupfersulfid. Beim Kochen mit verd. Mineralsäuren oder Laugen wird H_2S quantitativ unter Rückbildung von III abgespalten (verd. Essigsäure hydrolysiert nur langsam). Die Substanz gibt in schwach alkalischer Lösung keine Thiol-reaktion. Auch S—S-Gruppen sind nicht vorhanden, da auch nach der Behandlung mit Bisulfit Folins Reagens nicht reduziert wird. Wird mit Säure hydrolysiert, der Schwefelwasserstoff durch Kochen entfernt und Quecksilber(II)-chlorid zugegeben, so bildet sich beim Sieden Quecksilber(I)-chlorid (Bestimmung der Ameisensäure).

Es sei erwähnt, daß sich in analoger Reaktion, jedoch erst bei höherer Temperatur, aus III und Formamid durch Umamidierung das N(α)-Formyl-arginin bildet, dessen Struktur sich aus folgenden Tatsachen ergibt: positive Sakaguchi-Reaktion, keine Komplexbildung mit Cu(II)-Jonen, Hydrolyse zu Ameisensäure und III.

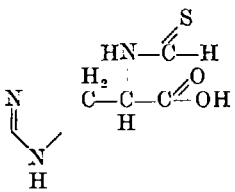
[2]) Diplomarbeit Berlonbach, Münster 1950.

[3]) Der Stoff wurde zuerst von Dr. Emde im Jahre 1941 in unserem Instituto dargestellt, konnte aber seinerzeit nicht rein erhalten werden.

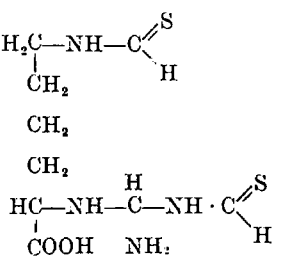
Ebenso bildet sich aus XI und Formamid N-Formyl-glutaminsäure (isoliert als Ammoniumsalz).

Analog dem Arginin reagiert das Histidin (VII) mit Thio-formamid unter Bildung einer Thioformylverbindung VIIa, jedoch nicht in der Kälte, sondern erst bei 60°. Die Formel VIIa, bei der der Thioformylrest an der NH_2-Gruppe und nicht am Imidazolring sitzt, ergibt sich aus folgenden Befunden: Die Ninhydrinreaktion ist negativ; es bildet sich kein Kupferkomplex, die Diazo-reaktion ist positiv.

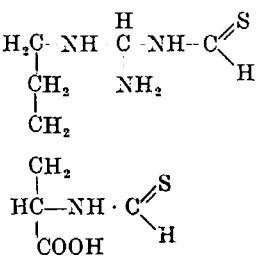
Das Verhalten des Lysins (II), das als basische Aminosäure zunächst ein dem Arginin und Histidin weitgehend analoges Verhalten erwarten ließ, weicht jedoch etwas von diesem ab. Wie weiter unten ausgeführt, ist dies auf Grund des Verhaltens der übrigen Aminosäuren verständlich. II bildet in der Kälte mit I unter Abspaltung von NH_3 und H_2S eine Verbindung vom Schmp. 134—138°, die die Bruttoformel $C_9H_{18}O_2N_4S_2 \cdot H_2O$ hat und der wahrscheinlich die Strukturformel XIV oder XV zukommt. Wir ziehen XV vor (s. weiter unten). Die Formulierung der Substanz am α- bzw.ε-N-Atom als Derivat des Ortho-formamids ist neuartig. Sie scheint uns jedoch auf Grund der chemischen Eigenschaften vor anderen in Betracht gezogenen die wahrscheinlichste zu sein.



VIIa



XIV



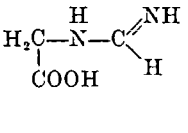
XV

Die Formeln stützen sich auf folgende Befunde: Hydrolyse führt zu Lysin, 3 Mol. Ameisensäure, 2 Mol. Ammoniak und 1,7 Mol. Schwefelwasserstoff, weder S–S-noch SH-Gruppen sind nachweisbar, letztere jedoch nach Hydrolyse mit Alkali oder Säure. Die Titration in Formol oder in Alkohol ergibt das erwartete Äquivalentgewicht von 302 bzw. 297 (ber. 296,4). Amino-stickstoff nach van Slyke ist nicht nachweisbar. Dies ist nur verständlich, wenn man für die Ortho-formamid-Gruppe unter diesen Bedingungen die gleiche Indifferenz annimmt, wie man sie bei der Guanido-gruppe findet.

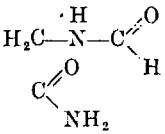
Im Gegensatze zu diesen basischen Aminosäuren (II und III) reagieren Mono-aminosäuren erst bei höherer Temperatur mit I. Wir wandten 60° an und erhielten aus Glycin (IV) unter Abspal-

tung von Schwefelwasserstoff ein schwefelfreies krist. Umsetzungsprodukt der Bruttoformel $C_3H_6O_2N_2$ (XVI) vom Schmp. 200° (Zers.). XVI ist unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln, l. l. in Wasser mit neutraler Reaktion.

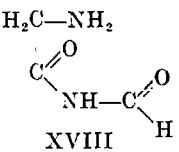
Von den möglichen Formeln



XVI

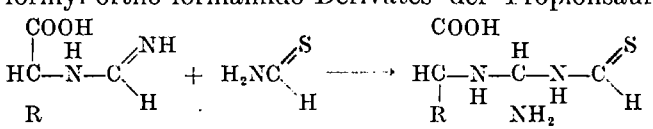


XVII



XVIII

halten wir XVI (Formamidino-essigsäure) für bewiesen. Formylglycin-amid (XVII) und Glycyl-formamid (XVIII) scheiden aus, da der Stoff keinen van Slyke-Stickstoff enthält. Auch die Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln spricht für ein starkes Zwitterion (XVI). Das aus Glycin-amid durch Formylierung mit Ameisensäure-Essigsäureanhydrid gewonnene XVII zeigte den Schmp. 152° und war in Alkohol löslich. Bei der Hydrolyse entstehen aus XVI Glycin, Ameisensäure und Ammoniak in äquimolekularen Mengen. Überraschenderweise erhält man aus Alanin (V) und Leucin (VI) nicht die XVI entsprechenden Formimidosäuren; wie man erwarten könnte, sondern deren Umsetzungsprodukte mit einem weiteren Moleküle I unter Bildung eines N-Thio-formyl-ortho-formamido-Derivates der Propionsäure bzw.



$R = CH_3$ (XIX)

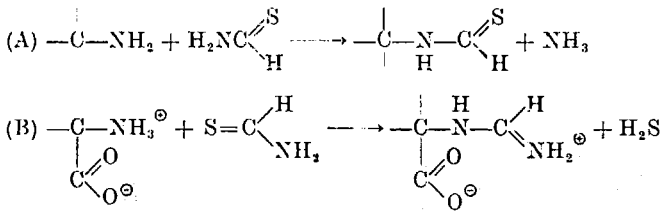
$R = CH_2CH(CH_3)_2$ (XX)

Iso-capronsäure. Der Umsatz erfolgt also hier in der Wärme analog dem der ε-Amino-gruppe des Lysins in der Kälte. Wir halten die vorgeschlagenen Formeln auf Grund der chemischen Eigenschaften für die wahrscheinlichsten. Die Stoffe reagieren neutral, erweisen sich bei der Formoltitration bzw. in Alkohol als einbasische Säuren, enthalten keine SH- oder S—S-Bindungen und geben bei der energischen Hydrolyse die Aminosäure, 1 Mol. H_2S, 2 Mol. Ameisensäure und 2 Mol. NH_3.

Für das verschiedenartige Verhalten der Mono-amino- und der Di-amino-säuren dürfte entscheidend sein, ob die Amino-gruppe in freier Form (NH_2) oder im Zwitterion (NH_3^+) vorliegt. Nur freie Amino-gruppen reagieren leicht mit I unter Bildung einer Thioformyl-verbindung. Arginin als Guanidinium-Zwitterion[4]) und

[4]) Edsall und Blanchard, Am. Soc. 55, 2337 (1933).

Lysin als ε-Ammonium-Zwitterion reagieren mit ihren freien Amino-gruppen unter Bildung der Thio-formyl-Derivate XIII bzw. XV, (A). Demgemäß bildet auch Glycin-äthylester (III) schon in der Kälte eine Thio-formyl-verbindung[2]). Ebenso entsteht aus Tetramethylen-diamin (XXa) leicht eine Dithio-formyl-verbindung (XXb). Die NH_3^+-Gruppen der Zwitterionen[5]) (Glykokoll, Alanin, Leucin[6])) reagieren hingegen schwerer, und zwar unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff und Bildung von Formimido-Derivaten (B).



Diese Formimido-Derivate setzen sich im Falle des Alanins, Leucins und Lysins offenbar unter Addition eines weiteren Moleküls I an die C=N-Doppelbindung um, während das Glykokoll-Derivat unter den angewandten Bedingungen dies nicht tut. Auf diese Art wird das unterschiedliche Verhalten der beiden Aminogruppen des Lysins verständlich: die ε-ständige reagiert als Ammoniumgruppe, die α-ständige als Aminogruppe. Der Unterschied zwischen Glykokoll einerseits, Alanin, Leucin und den Aminogruppen von Arginin und Lysin andererseits ist jedoch nicht ohne weiteres zu erklären. Eine gewisse Zwischenstellung nimmt das zweibasische Histidin ein. Wir werden später darauf zurückkommen. Käme der Formimido-Verbindung von IV eine entsprechende bevorzugte polare Struktur zu (B), so könnte dies die geringere Reaktionsfreudigkeit dieser gegenüber einem weiteren Moleküle I erklären. Entsprechend diesem Reaktionsmechanismus bildet sich aus Tetramethylendiamin die Di-thioformyl-verbindung bereits in der Kälte.

Der für die Bildung der Verbindungen des Glycins, Alanins und Leucins formulierte Reaktionsweg kann aber nicht als bewiesen angesehen werden, da auch die Zersetzungsprodukte des Formamids an der Reaktion beteiligt sein könnten. Bei 60° erleidet Thioformamid eine langsame Zersetzung unter Bildung von Ammoniak, Schwefelwasserstoff und wenig Formamidin. (Letzteres entsteht,

[5]) Wir setzen voraus, daß in Thioformamidlösung, wie in wäßriger Lösung, Zwitterionen vorliegen. Die Dielektrizitätskonstante des geschmolzenen Thioformamids ist nicht bekannt, dürfte aber auf Grund des Vergleiches mit den bekannten Daten des Formamids (>84), der Thio-essigsäure (12,8) und der Essigsäure (6,29) hoch sein.

[6]) H. Biltz und Paetzold, B. **55**, 1066 (1922); R. Kuhn und Ruelius, Chem. Ber. **83**, 420 (1950).

wie Modellversuche zeigten, aus Thioformamid und Ammoniak.) Es kann aus den Ansätzen in kleinen Mengen als kristallines Thiosulfat $(H_2N\text{-}CH{=}NH)_2 \cdot H_2S_2O_3$ gewonnen werden; die Thioschwefelsäure ist dabei offenbar durch Oxydation mit Luftsauerstoff aus dem Ammoniumsulfid entstanden.

Wegen dieser Zersetzlichkeit des Thioformamids schien es fernerhin von Interesse, vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung des stabileren Thio-acetamids (XXI) auf Aminosäuren und Amine durchzuführen. Dabei war jedoch von vornherein zu berücksichtigen, daß Thioformamid wegen seiner andersartigen Struktur eine andere Reaktionsweise als Thio-acetamid zeigen konnte. Das früher beobachtete unterschiedliche Verhalten von Proteinen gegenüber Formamid und Acetamid deutet ebenfalls darauf hin. Proteine reagieren mit Formamid, nicht mit Acetamid.

Da Thio-acetamid erst bei 114° schmilzt, mußten die Reaktionen mit seiner ätherischen Lösung vorgenommen werden. Umsetzungen wurden mit Aethylen-diamin (XXII), Tetramethylen-diamin (XXIII), Hexamethylen-diamin (XXIV), Piperidin (XXV), Glykokoll (XXVI), Leucin (XXVII) und Lysin (XXVIII) durchgeführt bzw. versucht. Aus XXII, XXIII und XXIV wurden unter Umamidierung die betreffenden Bis-thio-acetyl-Derivate in reiner, kristallisierter Form erhalten.

Bei XXIV entsteht als Nebenprodukt das Thiosulfat des entsprechenden Amidins (XXIX).

$$H_3C\text{—}\underset{\underset{\cdot\cdot}{S}}{C}\text{—}NH\text{—}(CH_2)_n\text{—}NH\text{—}\underset{\underset{\cdot\cdot}{S}}{C}\text{—}CH_3 \quad \text{(XXII—XXIV)}$$

$$H_3C\text{—}C(=NH)\text{—}\overset{H}{N}\text{—}(CH_2)_6\text{—}NH\text{—}C(=NH)\cdot CH_3 \cdot H_2S_2O_3 \quad \text{(XXIX)}$$

$$H_{10}C_5N\text{—}\underset{\underset{\cdot\cdot}{S}}{C}\text{—}CH_3 \quad \text{(XXX)}$$

Piperidin als sek. Amin gibt, ebenso wie die primären Amine, ein Thioacetyl-Derivat (XXX); tertiäre Amine reagieren natürlich nicht.

Die Mono-aminosäuren Glykokoll und Leucin scheinen sich nach den bisherigen Befunden selbst bei 95° nicht umzusetzen. Dies dürfte wiederum mit dem Zwitterionencharakter dieser Aminosäuren zusammenhängen. Die Aminosäuren sind jedoch in dem als Lösungsmittel für Thioacetamid angewandten Dioxan sehr schwer löslich. Es scheint aber bei noch höherer Temperatur eine Reaktion einzusetzen, die nicht weiter verfolgt wurde, da solche Modellversuche für die Proteinchemie von geringer Bedeutung wären.

Wie bei der Umsetzung mit Thioformamid, so reagiert das Lysin mit seiner einen, nicht als Zwitterion vorliegenden Aminogruppe

mit Thio-acetamid. Die entstandene Verbindung muß als N(α)-Mono-thio-acetyl-lysin angesprochen werden, obwohl sie wegen ihrer ungünstigen Eigenschaften noch nicht ganz analysenrein erhalten werden konnte.

Unter Berücksichtigung der vorstehend beschriebenen Umsetzungen der verschiedenen Aminosäuren mit Thioformamid ist nun das Verhalten der Proteine anzusehen. Diese reagieren, wie früher berichtet[1]), schon in der Kälte leicht mit Thioformamid. Auf Grund der Befunde an Aminosäuren und ihren Derivaten muß gefolgert werden, daß zunächst der Gehalt an freien Amino-gruppen, wie sie aus dem Lysingehalte (ε-Amino-gruppe) oder aus endständigen Aminosäuren resultieren, für die Reaktion maßgebend ist. Die Menge der letzteren ist nur bei verzweigt-kettigen Proteinen (Insulin) ins Gewicht fallend. Dabei sollten zunächst N-Thioformyl-verbindungen entstehen. Die Peptidbindung reagiert nicht. So setzt sich z. B. Glycyl-glycin in der Kälte nicht mit Thioformamid um. Weiterhin könnten jedoch andere, bisher in ihrer Formulierung noch unbekannte Gruppen in den Proteinen in Reaktion treten; dadurch wäre ein Weg zu einem Einblick in die Feinstruktur der Eiweißstoffe gegeben, stützt sich doch das Strukturbild der Proteine als hochmolekulare Stoffe, die aus peptidartig miteinander verknüpften Aminosäuren bestehen, im wesentlichen neben der enzymatischen Hydrolyse auf die Ergebnisse des verhältnismäßig energischen hydrolytischen Abbaus mit Säuren oder Alkalien.

Bei der Umsetzung von Proteinen mit Thioformamid werden schwefelhaltige Derivate (im folgenden „Thioproteine“[6a]) genannt), erhalten, die in ihrer Löslichkeit und in anderen Eigenschaften beträchtlich von den Ausgangsproteinen abweichen (siehe experimenteller Teil). Der eingetretene Schwefel wird durch Hydrolyse mit verd. Essigsäure nur langsam und unvollständig, jedoch mit verd. Mineralsäure in der Siedehitze völlig unter Entwicklung von H_2S abgespalten. In der Tab. 1 sind ihre analytischen Daten, verglichen mit denen der Ausgangsproteine, angegeben. Die Daten beziehen sich auf exsiccatortrockene, also nicht völlig wasserfreie Stoffe. Alle Proteine zeigen eine bedeutende Zunahme an Schwefel. Der Stickstoffgehalt der Präparate nimmt im Falle der Gelatine und des Zeins zu, im Falle des Caseins und des Serumalbumins ab. Berücksichtigt man das verschiedenartige Verhalten der Aminosäuren gegenüber Thioformamid, so ist die Vermutung erlaubt, daß bei dessen Reaktion mit Aminogruppen der Eiweißstoffe die Zunahme des Stickstoffgehaltes auf die Bildung von Derivaten des Orthoformamids bzw. Formamidins zurückzuführen ist, während sonst

6a) Diese „Thioproteine“ sind verschieden von den früher mit Dithio-ameisensäure hergestellten. Solange über die konstitutiven Unterschiede nichts Näheres bekannt ist, scheint es nicht zweckmäßig, endgültige Namen zu prägen.

Tab. 1

	% N	% S
Gelatine	15,43	0,41
Thiogelatine	15,95	3,42 [7a])
Desamino-gelatine	16,26	0,76
Thio-desaminogelatine[7])		3,52
Casein (Rind)	15,05	1,29
Thio-casein	13,04	1,92
Serumalbumin (Rind)	15,37	1,20
Thio-serumalbumin	13,82	3,12
Zein	14,20	0,47
Thio-zein	14,88	1,80
Insulin (krist.)	15,18	2,6
Thio-insulin	14,99	4,96

Thioformyl-Verbindungen vorliegen. Bemerkenswert ist, daß gerade die beiden Eiweißstoffe, die wesentlich mehr Schwefel aufnehmen, als ihrem Gehalt an Lysin entspricht (Tab. 3), nämlich Gelatine und Zein, auch eine Zunahme des Stickstoffgehaltes zeigen, während diejenigen mit einer geringeren Schwefelaufnahme als dem Lysingehalt entspricht, eine Abnahme des Stickstoffgehaltes zeigen. Diese Unterschiede können jedoch nicht auf etwa okkludiertes Thioformamid zurückgeführt werden, da letzteres sehr sorgfältig entfernt wurde.

Vergleicht man die Thioproteine, die mit Thioformamid erhalten werden, mit den früher beschriebenen, die mit Dithioameisensäure entstehen[8]), so zeigt sich folgendes: Mit Dithioameisensäure nimmt lediglich die Gelatine weniger Schwefel auf, als ihrem Gehalte an Lysin entspricht, Zein (lysinfrei) nimmt keinen Schwefel auf, während Casein (Rind) und Serumalbumin (Pferd) mehr Schwefel, als dem Lysingehalt entspricht, aufnehmen. Anders beim Thioformamid. Hier nehmen Gelatine und Zein wesentlich mehr Schwefel auf, als ihrem Lysingehalte entspricht[9]) (Tab. 3), während Casein (Rind) und Serumalbumin (Rind) wesentlich weniger aufnehmen.

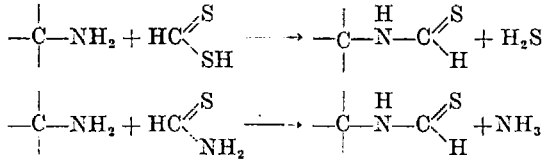
[7]) Dissertation E. Schnacke, Münster 1948.

[7a]) Das früher beschriebene Produkt (Chem. Ber. **82**, 131 (1949)) hatte einen höheren Schwefelgehalt und war nicht ganz von eingeschlossenen Schwefelverbindungen befreit.

[8]) Michael, Istel und Schnacke, Chem. Ber. **82**, 131 (1949).

[9]) Dies kann nicht auf eine Reaktion mit Säureamid-stickstoff zurückgeführt werden, da Carbonsäureamide unter unseren Reaktionsbedingungen nicht mit Thioformamid reagieren.

Formelmäßig sollten auf beiden Wegen die gleichen Kondensationsprodukte entstehen.



Dies ist auch bei den von uns untersuchten einfachen primären Aminen der Fall (Tetramethylendiamin, p-Amino-dimethylanilin). Schon das Verhalten der Aminosäuren zeigt jedoch, wie verschieden die Endprodukte beim Umsatz mit beiden Reagenzien sein können. Zwar erhält man beim Arginin und Histidin mit Thioformamid Thioformyl-Derivate, beim Leucin u. a. Aminosäuren jedoch die oben beschriebenen Produkte:

Leucin { + Thioformamid → N-Thio-formyl-N'-(α-isocapronsäure)-orthoformamid (XX)
Leucin { + Dithioameisensäure → N-Thioformyl-leucin.

Wahrscheinlich entstehen diese aus den ursprünglich gebildeten Thioformyl-derivaten durch Einwirkung des gebildeten NH_3 und weiteren Thioformamids.

Wir haben darauf verzichtet, die Thioproteine bis zur völligen Wasserfreiheit bei höherer Temperatur im Hochvacuum zu trocknen, um insbesondere sekundäre Reaktionen zu vermeiden, und statt dessen bei der Berechnung des Verhältnisses des aufgenommenen Schwefels zum Stickstoff der freien ε-Aminogruppen des Lysins in den Proteinen, in Anlehnung an einen Vorschlag von R. J. Block[10]), auf 16 g Gesamt-Stickstoff bezogen. Man bekommt so vergleichbare Werte[11]).

Dabei werden die Zahlenwerte für die einzelnen Aminosäuren derart erhalten, daß man den quantitativ bestimmten Gehalt eines Proteins an einer Aminosäure mit dem Quotienten aus dem Stickstoffgehalte des Proteins und 16 multipliziert. Auf diese Zahlenwerte haben wir den Gehalt an Aminostickstoff des Lysins in den angewandten Proteinen bezogen. Sei in einem Protein a der Wert (in g) für Lysin bezogen auf 16 g Gesamt-stickstoff, so errechnet sich der Prozentgehalt an Aminostickstoff vom Gesamtstickstoff für die ε-Aminogruppen des Lysins zu

$$\frac{14 \cdot 100 \cdot a}{146 \cdot 16} = 0{,}6 \cdot a$$

14 abgerundetes Atomgew. des Stickstoffs
146 abgerundetes Mol.-Gew. des Lysins.

[10]) The Amino Acid Composition of Proteins and Foods. Springfield (III) (1945); Advances in Protein-Chemistry **2**, 122 (1945).

[11]) Einwände gegen das Verfahren von Block siehe Vickery und Clarke, Science (N. Y.) **102**, 454 (1945).

Für die untersuchten Eiweißstoffe ergaben sich folgende Werte:

Tab. 2

	a Lysin (g) auf 16 g Gesamt-N	ε-Amino N in % des Gesamt-N
Gelatine	4,5[10])	2,8
Casein	7,9[10])	4,74
Rinderserumalbumin	12,9[12])	7,74
Zein	0[13])	0

Diese Näherungswerte stehen in hinreichender Übereinstimmung zu dem nach van Slyke ermittelten Stickstoff, wenn man berücksichtigt, daß letztere Methode auch den nicht aus den ε-Aminogruppen des Lysins herrührenden Amin-stickstoff erfaßt, andererseits gewisse Fehlerquellen aufweist.

Auch der Schwefelgehalt (s. Tab. 1) wurde auf 16 g Gesamtstickstoff bezogen. Z. B. ergibt sich bei der Thio-gelatine und der Gelatine

$$\text{Thiogelatine} \quad \frac{3{,}42 \cdot 16}{15{,}95} = 3{,}43 \text{ g S}$$

$$\text{Gelatine} \quad \frac{0{,}42 \cdot 16}{15{,}43} = 0{,}42 \text{ g S}$$

$$\text{Zunahme} \quad 3{,}0 \text{ g S}$$

Diese Zunahme wäre äquivalent $\frac{3{,}0 \cdot 14}{32} = 1{,}33$ g N, sofern der gesamte aufgenommene Schwefel als Thioformyl-Gruppe an Aminostickstoff gebunden ist. Dies wären $\frac{1{,}33 \cdot 100}{16} = 8{,}2\,\%$ des Gesamtstickstoffs. Da nach Tab. II jedoch nur 2,8% ε-Aminostickstoff des Lysins vorhanden sind, so müssen in der Gelatine etwa doppelt so viele andere Gruppen vorhanden sein, die mit I reagieren können. Tab. 3 zeigt, daß andererseits im Casein nur etwa 60%, im Rinderserumalbumin etwa 80% der freien Amino-gruppen mit Thioformamid reagiert haben, während umgekehrt Desaminogelatine*) und Zein, trotz des Fehlens freier Aminogruppen, erhebliche Mengen an Thioformamid binden.

[12]) Stein und Moore, J. Biol. Chem. **178**, 79 (1948/49).

[13]) Vickery, C. r. Trav. Lab. Carlsberg **22**, 519 (1938).

*) Die Verhältnisse liegen bei der Desaminogelatine insofern unübersichtlich, als letztere Nitrosogruppen enthält, die nach der Reduktion zu Aminogruppen[1]) durch Thioformamid mit letzterem reagieren können.

Tab. 3

	% Amino-N	Aufnahme an S (g) (pro 16 g N)	
		Ber. auf ε-Amino N	Gef.
Gelatine	0,43	0,98	2,8
Casein	0,76	1,75	1,0
Rinderserumalbumin	1,25	2,86	2,36
Desamino-gelatine	0,0	0,0	1,41
Zein	0,0	0,0	2,5

Von besonderem Interesse war es, das in seiner Struktur verhältnismäßig gut bekannte Insulin zu untersuchen. Kristallines Insulin mit einem Schwefelgehalt von 2,6% gab nach dem Umsatz mit Thioformamid ein biologisch unwirksames Thio-insulin mit einem Schwefelgehalte von 4,96%, also eine Zunahme des Schwefelgehaltes um 2,4%. Ein Submolekül Insulin vom Mol.gew. 12000[14]) enthält insgesamt 6 freie Aminogruppen (2 Lysin-Reste und je 2 endständige Phenylalanin- und Glykokoll-Reste). Daraus berechnet sich, sofern alle in einer Atomgruppierung vorliegen, wie sie bei den oben beschriebenen Aminosäuren gefunden wurde, eine Zunahme von 1,6% Schwefel. Es ist wahrscheinlich, daß diese freien Aminogruppen mit Thioformamid reagieren. Die darüber hinaus aufgenommenen 0,8% S könnten drei weiteren reaktionsfähigen Gruppen (ber. 0,82%) entsprechen.

Wir danken der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für die Unterstützung dieser Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

N(α)-Thioformyl-arginin (XIII) (Ki. [15])

1 g Arginin-carbonat wird mit 3—4 ccm geschmolzenem Thioformamid übergossen. In einigen Stunden geht alles in Lösung, wobei Ammoniak entwickelt wird. Nach dem Stehen über Nacht wird die gelbrote, viscose Lösung durch Reiben mit einem Glasstabe zur Kristallisation gebracht. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird einige Zeit unter abs. Methanol stehengelassen, dann abgesaugt und mit abs. Methanol ausgewaschen. Ausbeute 775 mg. Zur Reinigung wird in 40 ccm warmem Wasser gelöst, mit Tierkohle behandelt, i. V. eingedampft und wiederholt mit abs. Alkohol aufgenommen und eingedampft, zum Schluß abgesaugt und auf der Nutsche mit Alkohol und Äther gewaschen; auch aus Wasser allein kann umkristallisiert werden. Farblose Nadeln, Schmp. 186—187° (Zers.), gut löslich in warmem Wasser, unlöslich in organischen Lösungsmitteln. 1 Mol. Kristallwasser ist fest gebunden.

$C_7H_{14}O_2N_4S \cdot H_2O$ (236,29) Ber. C 35,57 H 6,83 N 23,71 S 13,57
Gef. » 35,38 » 6,60 » 23,52 » 13,35

[14]) Sanger, Bioch. J. **39**, 507 (1945).

[15]) Die bei den einzelnen Versuchen angegebenen Buchstaben Ki. (Krzeminski), Dissertation Münster 1950, H. (Himmelmann), Dipl.-Arbeit Münster 1950, und Kp. (Kühlkamp), Dipl.-Arbeit Münster 1950, geben die Namen der Mitarbeiter an, die die Versuche durchgeführt haben.

Beim Trocknen im Hochvac. (110°) wird 1 Mol. Wasser abgegeben. Gewichtsabnahme 7,6% (ber. 7,62%). Der wasserfreie, ebenfalls kristalline Stoff zeigt einen Schmp. von 173—174° und ist hygroskopisch. Thiolreaktion in verd. Natronlauge mit Nitroprussid-natrium negativ, nach dem Kochen positiv. Mit $CuCO_3$ bildet sich kein Kupferkomplex. Die Sakaguchi-Reaktion ist etwa von gleicher Stärke wie beim Arginin. Mit Folins Lösung tritt auch nach Zugabe von $K_2S_2O_5$ keine Blaufärbung auf. Mit Picrolonsäure entsteht ein krist. Picrolonat vom Schmp. 201—202°. Beim Kochen mit n- oder stärkerer Salzsäure wird aller Schwefel als H_2S abgespalten. In der zurückbleibenden Lösung kann die Ameisensäure durch Reduktion von $HgCl_2$ nachgewiesen werden.

N(α)-Formyl-arginin (Ki.)

1 g Arginin-carbonat wird in 20 ccm wasserfreier Ameisensäure gelöst, 20 ccm frisch dest. Formamid hinzugegeben und bei 60° aufbewahrt. Nach etwa 70 Stunden wird in 500 ccm Essigester gegossen, vom abgeschiedenen Öl dekantiert und letzteres mit Essigester und Äther bis zum Verschwinden des Geruches nach Ameisensäure verrieben und sodann in 10 ccm Methanol-Äthanol (1:1) gelöst. Die sich abscheidenden Kristalle sind nach dem Absaugen und Auswaschen mit kaltem Methanol und Äther analysenrein. Verfilzte Nädelchen vom Schmp. 269—270°, löslich in Wasser, unlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Ausbeute fast theoretisch.

$C_7H_{14}O_3N_4$ (202,21)	Ber.	C 41,58	H 6,98	N 27,71
	Gef.	» 41,30	» 6,95	» 27,82

Die Sakaguchi-Reaktion ist etwa gleich stark positiv wie beim freien Arginin. Ein Kupferkomplex wird nicht gebildet. Eine Titration in Alkohol nach Waldschmidt-Leitz ist nicht möglich. Das Pikrolonat schmilzt bei 237—239°. Bei der sauren Hydrolyse entsteht Arginin, das als Picrat vom Schmp. 207—208° identifiziert wird. Die Ameisensäure wird nach alkalischer Hydrolyse durch die Bildung von Kalomel aus Quecksilber-2-chlorid bestimmt.
Ber. 22,75%, gef. 21,3%.

In diesem Zusammenhange sei kurz das früher erwähnte[16]) Umsetzungsprodukt von l-Glutaminsäure mit Formamid beschrieben, das sich als Ammoniumsalz der N-Formyl-l-glutaminsäure erwies[17]). 1 Teil fein gepulverte l-Glutaminsäure wird mit der 12-fachen Menge wasserfreiem Formamid 100—120 Stunden auf 60° erhitzt. Die gelbe Lösung wird mit Tierkohle entfärbt und in Essigester (200 g auf 1 g Glutaminsäure) gegossen. Durch mehrmaliges Umfällen aus Methanol mit Essigester wird ein reines Kristallisat erhalten. Schmp. 133—135° (Zers.), leicht löslich in Wasser, löslich in Methanol, unlöslich in Essigester und Äther.

Formimino-glykokoll (XVI) (Ki.)

0,5 g trocknes, feingepulvertes Glykokoll und 2 g geschmolzenes, wasserfreies Thioformamid werden im Brutschrank bei 60° unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff wird die Masse zunächst flüssig und dann halbfest. Nach etwa 60 Stunden wird mit 10 ccm Methanol versetzt und die sich allmählich abscheidende Kristallmasse abgesaugt. In wäßriger Lösung mit Tierkohle entfärbt und aus Wasser durch Methanolzusatz umkristallisiert: 400 mg, Schmp. > 200°, langsame Zers. Leichtlöslich in Wasser, unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln.

$C_3H_6O_2N_2$ (102,09)	Ber.	C 35,30	H 5,92	N 27,45
	Gef.	» 35,35	» 5,94	» 27,37

Die alkalische Hydrolyse liefert neben Glykokoll 1 Mol. Ammoniak und 0,8 Mol. Ameisensäure. Ein Kupferkomplex wird nicht gebildet. Das mit der

[16]) Chem. Ber. **80**, 37 (1947); vgl. auch Dipl.-Arbeit E. Hoffmann, Münster 1943, Dipl.-Arbeit Lankes, Münster 1944.
[17]) Dipl.-Arbeit, Z. Krzeminski, Münster 1948.

obigen Formel isomere N-Formylglycinamid $HC:O—N—\overset{H}{C}—\overset{H_2}{C}:ONH_2$ wurde aus Glycinamid durch Formylierung mit Ameisensäure-Essigsäureanhydrid gewonnen. Es zeigt einen Schmp. 152° und anderes Verhalten.

Kondensationsprodukt aus l-Leucin und Thioformamid (XX) (Ki.)

4 g l-Leucin werden in 12 g geschmolzenem Thioformamid im Brutschrank unter Feuchtigkeitsausschluß auf 60° erhitzt. Nach etwa 2 Stunden tritt starker Schwefelwasserstoffgeruch, nach weiteren 5 Stunden starker Ammoniakgeruch auf. Nach 24 Stunden wird die festgewordene blutrote Masse mit 50 ccm abs. Methanol versetzt, filtriert, mit 50 ccm Butanol versetzt und i. V. auf etwa 30 ccm eingedampft. Die beim Stehen im Eisschrank ausfallenden Kristalle werden 2-mal aus je 40 ccm abs. heißem Butanol umkristallisiert, nach dem Absaugen mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,35 g, Schmp. 165° (Zers.).

$C_8H_{17}O_2N_3S$ (219,30)	Ber. C 43,81	H 7,81	N 19,16	S 14,62
	Gef. » 43,63	» 7,63	» 18,97	» 14,50

Bei der alkalischen Hydrolyse werden 2,2 Mol. Ameisensäure und 2,12 Mol. Ammoniak gefunden. Der Stoff kann in Alkohol als einbasische Säure titriert werden; ebenso verhält er sich bei der Formoltitration.

d,l-Alanin und Thioformamid (XIX) (Ki.)

d,l-Alanin wird, wie beim l-Leucin beschrieben, umgesetzt. Das Reaktionsprodukt beginnt schon nach 5-stündigem Aufbewahren des Ansatzes bei 60° auszukristallisieren. Umkristallisiert aus W.-Isopropanol. Schmp. 167°.

$C_5H_{11}O_2N_3S$ (177,22)	Ber. C 33,88	H 6,26	N 23,71	S 18,08
	Gef. » 33,24	» 6,49	» 23,08	» 18,14

Der Stoff zeigt die gleichen Eigenschaften wie sie beim Leucin beschrieben wurden.

l-Lysin und Thioformamid (XV) (Ki.)

900 mg l-Lysin-carbonat (aus Casein-hydrolysat) werden mit 4 g wasserfreiem, geschmolzenem Thioformamid bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Innerhalb von 24 Stunden entsteht eine klare, gelbrote, viscose Lösung, die nach Ammoniak und Schwefelwasserstoff riecht. Man löst in 20 ccm abs. Methanol und fällt mit 200 ccm Äther einen Sirup aus. Letzterer wird mehrfach aus Methanol-Äther umgefällt, wobei man 400 mg eines farblosen Kristallisates erhält, löslich in Wasser und Methanol, weniger in höheren Alkoholen, schwer löslich in Aceton und Essigester. Schmp. 134—138° (Zers.).

$C_9H_{18}O_2N_4S_2 \cdot H_2O$ (296,5)	Ber. C 36,47	H 6,80	N 18,90	S 21,63
	Gef. » 36,10	» 6,70	» 18,72	» 21,38

Das Kristallwasser wird beim Trocknen im Hochvacuum bei 100° abgegeben, jedoch tritt dabei geringe Zersetzung unter Verfärbung ein.

Bei der Hydrolyse (Micro) werden außer Lysin 2,94 Mol. Ameisensäure und 2,08 Mol. Ammoniak (alkalische Hydrolyse) und 1,67 Mol. Schwefelwasserstoff (saure Hydrolyse) gefunden. Das l-Lysin wurde als Picrat identifiziert. Bei der Formoltitration und der Titration in Alkohol ergaben sich Äquivalentgewichte von 297 bzw. 302. Van Slyke-Stickstoff ist nicht vorhanden.

N(α)-Thioformyl-histidin (VIIa) (Kp.)

1 g Histidin wird mit 2 g geschmolzenem Thioformamid bei 60° im Brutschrank aufbewahrt. Unter Entwicklung von Ammoniak und Schwefelwasserstoff entsteht im Laufe von 20 Stunden eine dunkelrote halbfeste Masse, die wiederholt

mit abs. Alkohol extrahiert wurde. Der nach Abdampfen i. V. erhaltene Rückstand wird durch Umfällen aus Methanol-Äther und zuletzt aus Wasser-Isopropanol-Äther rein kristallin erhalten. Lange Nadeln vom Schmp. 201° (Zers.).

$C_7H_9O_2N_3S$ (199,13)	Ber.	C 42,20	H 4,55	N 21,09	S 16,07
	Gef.	» 41,45	» 4,51	» 21,12	» 15,79

Bei der sauren Hydrolyse entstehen H_2S und Ameisensäure. Ein Kupferkomplex wird beim Kochen mit Kupfercarbonat nicht gebildet, ebenso ist die Ninhydrinreaktion negativ, die Paulysche Diazoreaktion jedoch positiv.

Di-thioformyl-tetramethylen-diamin (XXb) (Ki.)

1 g Tetramethylen-diamincarbonat[19]) wird mit 2,1 g geschmolzenem Thioformamid versetzt. Die lebhafte Reaktion wird durch Außenkühlung gemildert. Nach einer Stunde wird in Methanol aufgenommen, filtriert und die Lösung mit viel Äther versetzt. Der ausgefallene Sirup kristallisiert nach dem Trocknen i. V. Nach 4-maligem Umkristallisieren aus siedendem Methanol erhält man 800 mg Reinprodukt vom Schmp. 94°.

$C_6H_{12}N_2S_2$ (176,30)	Ber.	C 40,86	H 6,85	N 15,90	S 36,37
	Gef.	» 40,99	» 6,98	» 16,36	» 36,06

Di-thioacetyl-äthylendiamin (XXIIa) (H.)

600 mg Äthylendiamin-Hydrat werden mit 2 g Thioacetamid in Äther im Brutschrank bei 38° vor Feuchtigkeit und CO_2 geschützt aufbewahrt. Der Äther verdampft, und man erhält unter Ammoniakentwicklung eine feste Masse, die nach 24 Stunden durch Verreiben mit Methanol und Abdekantieren gereinigt wird. Nach je 2-maligem Umkristallisieren aus Wasser und aus Methanol werden 500 mg farblose, derbe Kristalle vom Schmp. 160° erhalten (teilweise Sublimation), löslich in heißem Wasser, Methanol, unlöslich in Äther, Benzol.

$C_6H_{12}N_2S_2$ (176,29)	Ber.	C 40,86	H 6.85	N 15,90	S 36,37
	Gef.	» 40,82	» 6,56	» 15,47	» 35,86

Silbernitrat spaltet den Schwefel als Ag_2S ab, die Reaktion mit Nitroprussidnatrium ist erst nach der Hydrolyse positiv, mit Diphenyl-dichlor-methan entsteht beim Kochen eine blaue Farbe. Die Bestimmung der C=S-Gruppe nach Kindler[18]) ergab 35,8% S.

Di-thioacetyl-tetramethylen-diamin (XXIIIa) (H.)

900 mg Tetramethylen-diamin[19]) und 2,8 g Thioacetamid werden in Äther- oder Dioxanlösung zur Reaktion gebracht. Nachdem die Hauptreaktion in etwa 2 Stunden abgeklungen ist, wird noch 24 Stunden bei 38° aufbewahrt, wobei der Äther z. T. verdampft. Nachdem sodann alles Lösungsmittel i. V. verdampft worden ist, wird der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mit 50—60 ccm Äther ein Sirup ausgefällt. Diese Operation wird 2-mal wiederholt. Im Sirup befindet sich im wesentlichen das Di-amidin. Aus dem nach dem Abdampfen der methanol-ätherischen Lösungen erhaltenen Rückstande wird das Thioacetamid mit wenig Wasser entfernt. Der krist. Rückstand wird mehrfach aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute an reinstem Stoffe 150 mg, Schmp. 119°.

$C_8H_{16}N_2S_2$ (204,35)	Ber.	C 47,02	H 7,89	N 13,71	S 31,38
	Gef.	» 46,98	» 7,78	» 13,73	» 31,44

Die Reaktionen waren analog denen des Di-thioacetyl-äthylendiamins. Die Bestimmung der C=S-Gruppe ergab 28% S.

---

[18]) Diese Zschr. **450**, 10 (1926).

[19]) Die Base wurde uns von den Farbenfabriken Bayer-Leverkusen zur Verfügung gestellt.

Di-thioacetyl-hexamethylen-diamin (XXIVa) (H.)

1,37 g Hexamethylen-diamin[19]) werden mit 3,4 g Thio-acetamid, wie im vorigen Versuche beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute an reinster Substanz 250 mg, Schmp. 99°.

$C_{10}H_{20}N_2S_2$ (232,4)	Ber.	C 51,68	H 8,67	N 12,06	N 27,59
	Gef.	» 51,59	» 8,65	» 12,16	» 27,67

Die Eigenschaften waren analog denen der vorigen Verbindung.

Hexamethylen-bis-acetamidin-thiosulfat (XXIX) (H.)

Das in Äther unlösliche Nebenprodukt des vorigen Ansatzes wird durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol-Äther rein erhalten. Ausbeute 520 mg, Schmp. 188°.

$C_{10}H_{24}O_3N_4S_2$ (312,44)	Ber.	C 38,44	H 7,74	N 17,93	S 20,52
	Gef.	» 38,42	» 7,76	» 17,34	» 20,38

Bei der Behandlung mit 15-proc. Natronlauge werden 2,08 Mol. Ammoniak analytisch erfaßt. Mit Silbernitrat entsteht ein weißer Niederschlag von Silberthiosulfat, der sich bald schwarz färbt. Mit Bleiion entsteht Blei-thiosulfat.

Thioacetyl-piperidin (XXX) (H.). 200 mg Piperidin werden mit 600 mg Thioacetamid in Dioxan wie oben umgesetzt. Ausbeute 200 mg, Schmp. 58°, identisch mit dem auf anderem Wege von Russel[20]) erhaltenen Präparate.

Einwirkung von Thio-acetamid auf Aminosäuren (H.)

Glykokoll und Leucin setzen sich mit Thioacetamid in Dioxan weder in der Kälte noch bei Temperaturen bis zu 95° um. l-Lysin wurde in das Hydrosulfid übergeführt und dies mit Thioacetamid 3 Tage bei 50° aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt wurde mehrmals aus Methanol mit Äther umgefällt und ist zweifellos das Mono-thioacetyl-lysin. Es war jedoch nicht ganz analysenrein zu erhalten.

$C_8H_{16}O_2N_2S$ (204,31)	Ber.	C 47,03	H 7,90	N 13,71	S 15,69
	Gef.	» 44,02	» 6,9	» 15,22	» 16,03

Der Schwefel liegt nach den oben angegebenen Bestimmungsmethoden in C=S-Bindung vor.

Umsetzung von Eiweißstoffen mit Thio-formamid (Ki.)

Thio-gelatine

500 mg Gelatine (Holborn) (N 18,3%, S 0,41%) werden mit 1,4 g geschmolzenem Thioformamid gemischt und 3 Tage bei Zimmertemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß stehen gelassen. Das kautschukartig zäh-elastische, in Thioformamid unlösliche Reaktionsprodukt wird unter Entfernung von eingeschlossenem Thioformamid und seinen Umwandlungsprodukten nacheinander jeweils mehrere Stunden mit folgenden absoluten Lösungsmitteln bearbeitet: Methanol, Äther, Chloroform, Methanol, Äther und anschließend bei Zimmertemperatur i. V. getrocknet. Das gelbe, körnige Reaktionsprodukt ist unlöslich in allen Lösungsmitteln; in Wasser, conc. Ameisensäure und Formamid quillt es stark.

Gef. N 15,95 S 3,42

Thio-casein

900 mg Casein (nach Hammarsten) (N 15,05%, S 1,29%) werden mit 1,7 g geschmolzenem Thioformamid versetzt. Die Reaktion vollzieht sich, wie oben beschrieben. Auch das gequollene Reaktionsprodukt wird durch Digerieren und längeres Stehenlassen mit den obengenannten Lösungsmitteln behandelt. Dies Thio-casein ist eine gelbliche, pulverförmige Masse, die in Wasser, conc. Ameisensäure und Formamid quillt, sich jedoch nicht löst.

Gef. N 13,04 S 1,92

[20]) Chem. Soc. **97**, 954 (1910).

Thio-serumalbumin (Rind)

500 mg Serumalbumin (Behring) (N 15,37%, S 1,20%) werden, wie oben beschrieben, mit 2 g Thioformamid umgesetzt und gereinigt. Die gelbe, krümelige Masse hat die gleichen Löslichkeitseigenschaften wie die anderen Thio-proteine.

Gef. N 13,82 S 3,12

Thio-zein

475 mg Zein (aus Maismehl) (N 14,20%, S 0,47%) werden mit 2,1 g Thioformamid umgesetzt. Nach 48 Stunden wird das Thio-zein mit viel Äther als zäher Sirup ausgefällt. Zur weiteren Reinigung wird aus abs. methanol. Lösung mit Äther und dreimal aus äthanol. Lösung mit dem 8-fachen Vol. Wasser, das etwas Kochsalz enthält, ausgefällt. Das farblose Pulver (300 mg) ist in hochproc. Alkohol löslich, unlöslich in Wasser.

Gef. N 14,88 S 1,80

Thio-insulin

104 mg krist. Insulin[21]) werden mit 2 g geschmolzenem Thioformamid gemischt und bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der Ansatz bildet nach 2 Tagen eine homogene, gallertige Masse. Das Umsetzungsprodukt wird mit abs. Äther ausgefällt, abzentrifugiert und 5-mal mit abs. Äther je 5 Stunden, anschließend mehrmals mit abs. Methanol behandelt. Das nach dem Abzentrifugieren und Trocknen erhaltene Pulver ist in Puffergemischen bei $p_H 8$ und $p_H 4$ kaum löslich. Im Polarisationsmikroskop erweist es sich als anisotrop.

Biologisch ist das Thio-insulin unwirksam.

Gef.	N 14,99	S 4,96
Ausgangsinsulin	„ 15,18	„ 2,85

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XXIII[1])

Darstellung des kristallisierten β-C_{19}-Aldehyds

Von *Hans Herloff Inhoffen* und *Gerhard Leibner*

(Aus dem Organisch-Chemischen Inst. d. Techn. Hochschule Braunschweig)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 21. November 1951)

Die erste der von uns bekanntgegebenen vier Carotin-Synthesen[2]) beginnt mit der Kondensation des β-C_{14}-Aldehyds (I) mit dem neuen Isopren-Baustein 4-Methoxy-3-oxy-3-methyl-butin-1 (II)[3]). Der hierbei erhaltene β-C_{19}-Diol-äther (III) fiel als Isomerengemisch

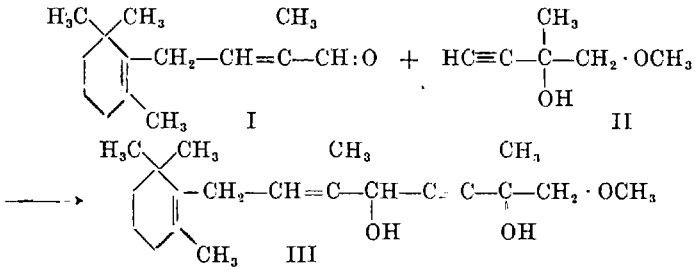
[21]) Wir verdanken das Insulin den Farbwerken Hoechst.

[1]) XXII. Mittlg. Naturwiss. **38**, 478 (1951); XXI. Mittlg. A. **573**, 1 (1951).

[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram und H. Pommer, Abhandlungen der Braunschw. Wiss. Gesellschaft **1950**, II, 75; Chem. Ztg. **74**, 285 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, Chem. Ztg. **74**, 309 (1950); A. **569**, 237 (1950); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert und H. Pommer, A. **570**, 54 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Westphal, A. **570**, 69 (1950). Dtsch. Pat. Nr. 818942 und 818943.

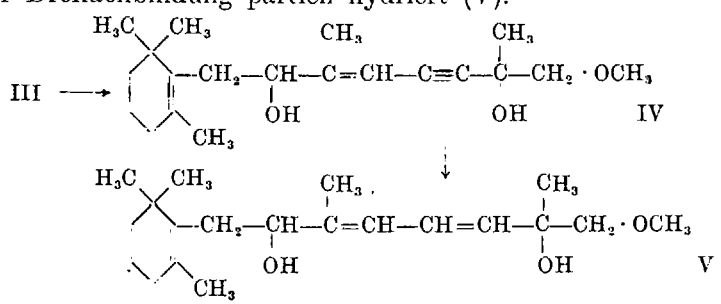
[3]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, H. Bartram, G. Rummert und H. Pommer, A. **570**, 54 (1950).

an, das teilweise kristallisierte und zum anderen Teil ölig blieb. Beide Anteile erwiesen sich, wie wir schon schrieben, für die durchzuführenden Reaktionen als in gleicher Weise geeignet[3]).

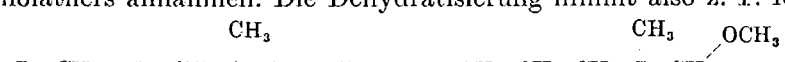


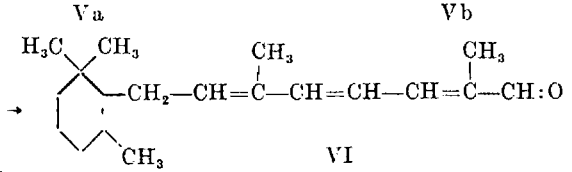
Es ist uns jetzt gelungen, ein weiteres wichtiges Zwischenprodukt, das auf dem Reaktionsweg vom C_{19}-Dioläther (III) zum β-Carotin liegt, nämlich den β-C_{19}-Aldehyd, in kristallisiertem Zustand zu erhalten. Ferner konnte noch das C_{10}-Diol als kristallines Isomerengemisch abgetrennt werden.

Der C_{19}-Dioläther (III) wurde zunächst in bekannter Weise einer Allylumlagerung unterworfen und der isomere Dioxy-äther (IV) an der Dreifachbindung partiell hydriert (V).



Bei der nunmehr auszuführenden Wasserabspaltung werden, wie wir inzwischen beobachten konnten[4]), etwa 25% des freien Aldehyds direkt erhalten, während wir früher die intermediäre Bildung eines Enoläthers annahmen. Die Dehydratisierung nimmt also z. T. fol-





[4]) Naturwiss. **38**, 475 (1951).

genden Verlauf: Nach Eliminierung von 1 Mol Wasser aus V zum Oxyvinyläther Va findet Allylumlagerung zum Halbacetal Vb statt, das spontan unter Bildung des Aldehyds VI zerfällt.

Dieser synthetische Carotinoid-Aldehyd $C_{19}H_{28}O$ (VI) konnte nach chromatographischer Auftrennung nunmehr in kristallisiertem Zustand gewonnen werden. Er kristallisiert in unregelmäßigen,

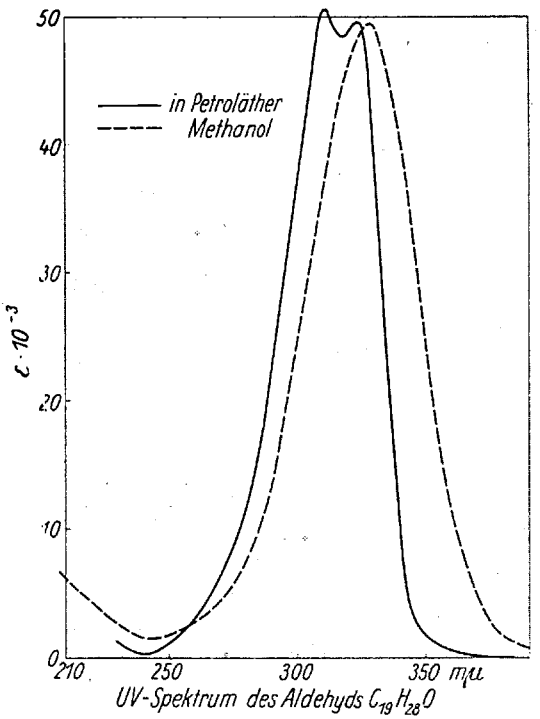
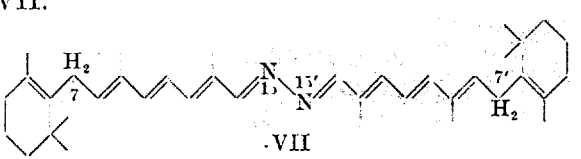


Fig. 1

honiggelben Blöcken und schmilzt bei 64,5°. Sein UV.-Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 wiedergegeben. Mit Phenylsemicarbazid liefert er das schon beschriebene Derivat und mit Hydrazin-hydrat das Azin VII.



VII

Dieses Produkt unterscheidet sich vom 7,7'-Dihydro-β-carotin dadurch, daß es an Stelle der beiden mittelständigen $-CH-CH-$-Gruppen eine $=N-N=$-Gruppierung trägt. Die spektralen

Verhältnisse des Azins werden erwartungsgemäß durch das Lösungsmittel weitgehender beeinflußt als entsprechende Polyenspektren, da die Azingruppierung leichter polarisierbar ist und aus diesem Grunde stärker mit dem Lösungsmittel in Wechselwirkung tritt.

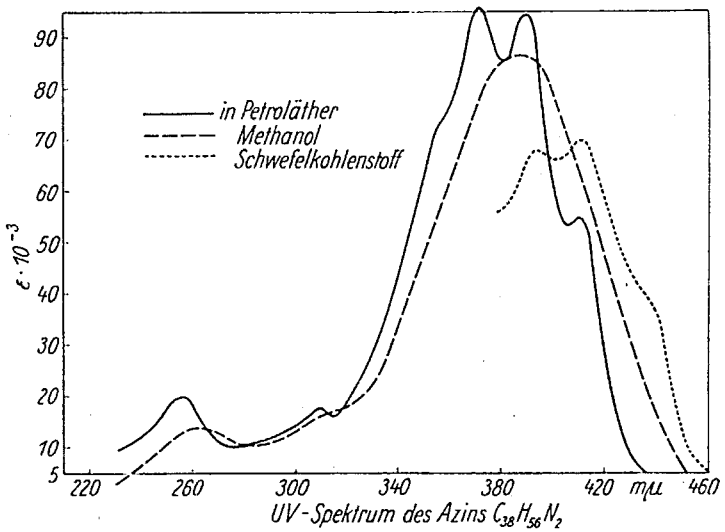
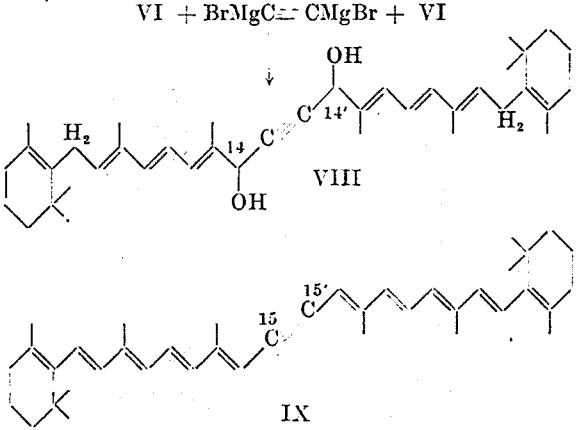


Fig. 2

In dem praktisch unpolaren Lösungsmittel Petroläther ist die Feinstruktur des Spektrums am deutlichsten ausgeprägt, während in Methanol nur noch eine breite verwaschene Bande in Erscheinung tritt (Fig. 2). Die übrigen Lösungsmittel geben die von den Polyenen bekannten Verschiebungen in Lage und Extinktion der Maxima (s. exper. Teil).

VI + BrMgC≡C–CMgBr + VI



Die doppelte Kondensation des C_{19}-Aldehyds VI mit Acetylendimagnesiumbromid führte in bekannter Weise zum C_{40}-Diol VIII, das sich gleichfalls in kristallinem Zustand abtrennen ließ.

Das Kristallisat fällt naturgemäß infolge der beiden neu entstandenen asymmetrischen Kohlenstoffatome 14 und 14′ als Isomerengemisch an. Nach zweifacher Wasserabspaltung wurde schließlich das schon beschriebene 15,15′-Dehydro-β-carotin (IX) mit dem Schmp. 154,5—155,5° erhalten.

Die partielle Hydrierung des Carotinins (IX) an der Dreifachbindung führt, wie schon beschrieben, in glatter Reaktion zum β-Carotin.

Den C_{19}-Aldehyd (VI) wollen wir zur Synthese von radioaktivem Carotin verwenden, dessen C-Atome 15 bzw. 15′ markiert sind.

Beschreibung der Versuche[5,6])

Krist. C_{19}-*Aldehyd* (VI)

Als Ausgangsmaterial dienten ölige C_{19}-Diol-äther-Mutterlaugen, die etwa ein Jahr im Kühlschrank bei — 18° gestanden hatten, ohne daß eine weitere Kristallisation eingetreten war. Dieses Produkt war zurückgeblieben, nachdem die kristallisierten C_{19}-Diol-äther-Anteile für die Synthese des β-Carotins und des C_{42}-Carotinoids verwendet worden waren[3]).

a) Vakuumdestillation der C_{19}-Diol-äther-Mutterlaugen (III).

170 g der öligen C_{19}-Diol-äther-Mutterlaugen wurden i. V. bei 0,01—0,02 Torr destilliert. Nach einem Vorlauf von 110—140° destillierten als Hauptlauf zwischen 160—170° 135 g = 74,8% als zähes, hellgelbes Öl über.

20 g dieser Hauptfraktion wurden abgetrennt und in 100 ccm Petroläther (30—40°) gelöst und bei — 18° stehengelassen. Nach 8 Tagen war die Lösung durchkristallisiert. Der Kristallbrei wurde abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und aus Petroläther nochmals in gleicher Weise umkristallisiert. Es wurden so 12,5 g Kristalle erhalten, die weiteres C_{19}-Diol-äther-Isomerengemisch darstellen.

b) Allylumlagerung (IV).

Die restlichen 115 g der vorstehend erhaltenen Hauptfraktion (160—170°) wurden wie bereits beschrieben zur Allylumlagerung angesetzt[3]). Der Fortgang der Umlagerung in der schwefelsauren, alkoholisch-wäßrigen Lösung wurde wie üblich durch Probeentnahme im Beckman-Spektrophotometer verfolgt und bei der höchsten gemessenen Extinktion von 16900 für λ_{max} 233 mμ abgebrochen, was nach 48 Stunden der Fall war.

c) Partialhydrierung der Dreifachbindung (V).

Das wie beschrieben[3]) isolierte Umlagerungsprodukt wurde in Abänderung unserer Vorschrift nicht durch Stehenlassen mit Platinkohle in methanolischer Lösung, sondern wiederum durch Vakuumdestillation gereinigt. Der Hauptlauf destillierte bei 150—155°/0,01—0,02 als hellgelbes Öl über; Ausbeute 100 g = 82%; λ_{max} 242 mμ (ε = 18000) in Methanol. Die Hydrierung der Dreifachbindung mit diesem Material verlief glatt[3]).

---

[5]) Herrn cand. chem. G. v. der Beye danken wir für experimentelle Mithilfe.

[6]) Alle Versuche wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt.

d) Wasserabspaltung zum C_{19}-Aldehyd (VI).

Die Wasserabspaltungsbedingungen wurden gegenüber der ersten Angabe[3]) folgendermaßen variiert und abgeändert: Die beiden angegebenen Methoden, nämlich die Verwendung Phosphoroxychlorid in Pyridin sowie Toluolsulfosäure in Toluol, wurden verlassen. Nach Erprobung von Benzol/Toluol-Gemischen und Benzol mit Alkoholzusatz wurde schließlich reines Benzol mit viel Toluolsulfosäure verwendet.

Folgende Vorschrift wurde nun allgemein angewandt: 6 g C_{19}-Diendiol-äther (V) wurden in 50 ccm Benzol gelöst. In die zum Sieden erhitzte Lösung wurde eine heiße Suspension von etwa 0,6 g Toluolsulfosäure in 30 ccm Benzol auf einmal gegeben. Die Mischung siedete auf, färbte sich sogleich rotbraun und wurde weitere 8 min am Kochen gehalten. Nach dieser Zeit wurde die Benzol-Lösung sofort abgekühlt, die Toluolsulfosäure durch Waschen mit Bicarbonatlösung entfernt und das Benzol nach Trocknen i. V. bei Zimmertemp. verdampft. Das zurückbleibende Öl zeigte in methanolischer Lösung die für ein Rohprodukt höchste Extinktion von 13300 für λ_{max} 328 mμ.

Das erhaltene Öl wurde nunmehr in 20 ccm Petroläther (30—40°) gelöst und an einer Aluminiumoxydsäule 4×40 cm chromatographiert, die mit Petroläther eingeschlämmt worden war. Nach Aufziehen der Rohlösung wurde zunächst mit Petroläther entwickelt und mit steigenden Mengen Benzolzusatz (bis 30%) gewaschen, bis sich die ersten Aldehydanteile an der schmutziggelben Carr-Price-Reaktion der Eluate erkennen ließen. Nunmehr wurde der Aldehyd mit Petroläther, dem 2% Aceton zugesetzt waren, eluiert, bis die Carr-Price-Reaktion anfing rot zu werden. Die Petroläther-Lösung wurde i. V. bis fast zur Trockene verdampft und schied beim Stehen bei — 18° Kristalle ab. Die Mutterlauge wurde hiervon abdekantiert und die zurückbleibenden Kristalle in der gleichen Weise mehrmals aus Petroläther umgelöst; Ausbeute 600 mg. Der Aldehyd kristallisiert in honiggelben, unregelmäßigen Blöcken, die bei 64,5° schmelzen; Carr-Price kräftig gelb.

$C_{19}H_{28}O$ (272,4)	Ber.	C 83,76	H 10,36
	Gef.	» 83,62	» 10,27

λ_{max} 328 mμ (ε = 49550) in Methanol.
λ_{max} 310,5; 322,5 mμ (ε = 50500; 49500) in Petroläther.

C_{19}-Aldehyd-azin (VII)

Eine Lösung von 51,5 mg krist. C_{19}-Aldehyd in 3 ccm Methanol wurde mit 0,21 ccm einer methanolischen Hydrazin-hydrat-Lösung (0,5 ccm Hydrazinhydrat in 25 ccm Methanol) versetzt, die Mischung 5 min auf dem Wasserbad auf etwa 50° erwärmt und dann bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach 12 Stunden war das Azin in hellgelben Kristallen ausgefallen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol/Methanol lag der Schmp. bei 166°.

Das gleiche Azin wurde auch aus dem Aldehyd-Rohprodukt erhalten.

$C_{38}H_{56}N_2$ (540,8)	Ber.	C 84,38	H 10,44	N 5,18
	Gef.	» 84,19	» 10,52	» 5,26

Absorptionsspektren

λ_{max} 257, 310, 372, 390, 410 mμ (ε = 20000, 17700, 95600, 94600, 54600) in Petroläther.

259, 375, 392	ε = 11320, 88100, 87000	Äther
260, 390	ε = 13590, 85800	Methanol
382, 400	ε = 87800, 87500	Benzol
265, 395	ε = 14300, 68400	Methylenchlorid
395, 410	ε = 68000, 69600	Schwefelkohlenstoff

Phenylsemicarbazon[3]). Es wurde aus dem Rohprodukt[3]) und aus dem krist. Aldehyd in guter Ausbeute erhalten. Die Extinktion liegt etwas niedriger als früher angegeben.
λ_{max} 333, 347 mμ (ε = 73200, 69000), Schmp. = 218°.

C_{40}-*Diol* (VIII)

Aus 3,5 g Magnesium und 11,5 ccm Bromäthyl wurde eine Grignardlösung bereitet, die man wie üblich in Acetylen-dimagnesiumbromid überführte. Es entstanden 25 ccm Grignardlösung, die sich vom Äther abtrennte. 1,03 g C_{19}-Aldehyd (krist.) wurden in 10 ccm abs. Äther gelöst und 0,7 ccm der obigen Grignardlösung vorsichtig hineinpipettiert. Da die Grignardlösung am Boden liegen blieb, wurde sie mit einem Glasstab zerrieben; sie löste sich dabei in wenigen Minuten auf.

Die am Glasstab haftenden Lösungsanteile wurden qualitativ im Beckman untersucht. Neben dem C_{40}-Diol-Maximum war auch das Aldehyd-Maximum gut zu erkennen.

Nach etwa 10 min war aus der Ätherlösung ein dicker hellgelber Kristallbrei ausgefallen. Die überstehende Ätherlösung wurde wiederum qualitativ im Beckman untersucht. Das C_{40}-Diol-Maximum war angestiegen, das des Aldehyds abgefallen.

Es wurden nach etwa 2 Stunden nochmals 0,4 ccm Grignardlösung zugetropft. Bei ganz schwachem Schütteln lösten sich die Kristalle vollkommen auf. Es blieb nur noch etwas von der Grignardlösung an der Gefäßwand haften, die in 1 Stunde bis auf einen ganz kleinen Rest in Lösung ging. Die Ätherlösung wurde ein drittes Mal qualitativ im Beckman untersucht. Beim Aldehyd-Maximum war nur noch ein schwaches Verhalten der absinkenden Kurve festzustellen.

Darauf wurde in der üblichen Weise mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Wegen des sehr starken Blähens der Lösung konnte das Lösungsmittel nicht restlos entfernt werden. Es hinterblieb ein gelbes, sehr zähes Öl, 1,2 g, das in 30 ccm Petroläther gelöst und auf — 18° abgekühlt wurde; es fielen weiße Kristalle aus. Sie wurden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 219 mg. 114 mg des C_{40}-Diols wurden in 3 ccm Benzol heiß gelöst, die Lösung nach Abkühlen vorsichtig mit Petroläther angespritzt und im Eisschrank abgekühlt; es konnten 61,7 mg Kristalle von undeutlicher Struktur abgesaugt werden. Schmp. 112,5°; λ_{max} 280 mμ (ε = 86500) in Methanol.

15,15'-Dehydro-β-carotin (IX)

105 mg krist. C_{40}-Diol wurden in 10 ccm Benzol gelöst; zu der Lösung wurden in der Siedehitze 5 ccm Benzol mit sehr wenig Toluolsulfosäure zugegeben (siehe Wasserabspaltung beim Aldehyd). Die farblose Lösung wurde sofort rotbraun. Nach 60 sec wurde abgebrochen, in der üblichen Weise mit Natriumbicarbonat-Lösung aufgearbeitet, getrocknet und i. V. eingeengt. Der Rückstand wurde in Schwefelkohlenstoff gelöst, mit abs. Äthanol versetzt und wieder i. V. eingeengt. Es fielen hellrote, orangefarbene Kristalle aus. Sie wurden abgesaugt, mit abs. Äthanol nachgewaschen und getrocknet; Ausbeute 36,8 mg = 37,3%. Nach Umkristallisieren aus Benzol/abs. Äthanol waren es noch 29,9 mg. Schmp. 154,5—155,5°; λ_{max} 433 mμ (ε = 115000) in Petroläther.

Über Trithione. VI. Mitteilung[1])

Dimethyltrithion

Von *Arthur Lüttringhaus* und *Wolfgang Cleve*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Halle)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingegangen am 22. November 1951)

Die ersten Vertreter der von B. Böttcher erschlossenen Trithione waren aromatisch substituierte Derivate. An diesen, insbesondere dem durch Schwefelung von Anethol gut zugänglichen 3-(p-Methoxyphenyl)-trithion, haben wir 1943—1944 in Zusammenarbeit mit Böttcher die charakteristische Konstitution des Trithion-Heterocyclus abgeleitet[2]). Sie blieb zunächst nicht unwidersprochen[3]), aber schließlich haben alle Autoren, die sich nach uns mit der Gewinnung von Trithionen befaßt und die Zahl der Trithione vermehrt haben, sich unserer Formulierung angeschlossen. An ihr kann heute kein Zweifel mehr bestehen, zumal bei dem in der ersten Mitteilung beschriebenen Alkali-Abbau nicht nur die Säure-, sondern inzwischen auch die Keton-Spaltung in vielen Fällen beschrieben wurde[4, 5, 6]) und den vermuteten Verlauf nahm.

Aliphatisch substituierte Trithione sind — wenigstens mittels der ersten Böttcherschen Methode durch Schwefelung von Olefinen — im allgemeinen schwerer zugänglich. Zwar glückte uns bereits 1944[7]) die Gewinnung des einfachsten, unsubstituierten Stammkörpers, des Trithions selbst aus Propylen und Schwefel, doch blieb die Ausbeute trotz verschiedener Kunstgriffe in der Größenordnung von einem Procent. Leichter zugänglich erwies sich ein Trithion mit 5 Kohlenstoffatomen (I), das schon in unserer ersten Mitteilung beschrieben ist; es hat in der Trithion-Chemie eine eigene Rolle gespielt, weil sich für es eine besonders große Zahl von Bildungsweisen fand, die Aufklärung seiner Konstitution aber besondere Umwege gegangen ist. Mit diesen Fragen soll sich die vorliegende Arbeit befassen, deren experimentelle Durchführung 1947—1948 erfolgte[8]), und die den ersten Teil der Dissertation von Cleve[9]) darstellt.

[1]) V. Böttcher und Bauer, Ber. **84**, 458 (1951).

[2]) Böttcher und Lüttringhaus, Ann. **557**, 89 (1947); Office Pub. Board Rept. 1707 (1944).

[3]) Gaudin und Lozac'h, C. r. **224**, 78, 577 (1947); vgl. auch Fußnote [10]).

[4]) W. Thomas, Dipl.-Arbeit Halle 1950.

[5]) Erscheint demnächst in dieser Zeitschrift.

[6]) J. Schmitt und A. Lespagnol, C. r. **230**, 1774 (1950); C. **1951**, I, 189.

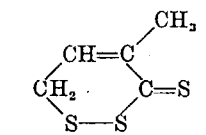
[7]) H. B. König, Dipl.-Arbeit Greifswald 1944; Lüttringhaus, König und Böttcher, Ann. **560**, 201 (1948).

[8]) Vorgetragen von W. Cleve in Rostock am 15. 7. 1948; Forsch. und Fortschr. **24**, 1. Sonderheft Doz. Tagg. Rostock, 7. (1948).

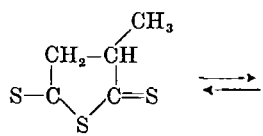
[9]) Dissertation Halle 1950.

I wurde von Böttcher gewonnen aus Isopren und Schwefel; die Ausbeute war sehr unbefriedigend, weil nahe verwandte Körper mit entstanden waren, deren Abtrennung schwierig war[2]). Es schmolz nach der Sublimation und chromatographischen Reinigung bei 96° und hatte nach Farbe und sonstigen Eigenschaften durchaus Trithion-Natur. Auffallend war nur, daß bei der Bildung aus dem Olefin gemäß der summarischen, das Einzelgeschehen nicht berücksichtigenden Gleichung $C_5H_8 + S_8/_2 \rightarrow C_5H_6S_3 + H_2S$ nur zwei Wasserstoffatome eliminiert wurden, während alle anderen Olefine, wie Anethol, Allyl- oder Propenylbenzol, Pinen, Propylen, bei der Trithionierung stets vier H-Atome abgeben. Wir hielten für möglich, daß bei dem Dien eine 1,4-Addition hineinspielen konnte und stellten versuchsweise und unter Vorbehalt die Struktur I A zur Diskussion.

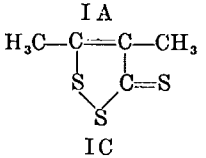
Selker und Kemp[10]) war bei Musterversuchen zur Kautschuk-Vulkanisation, und zwar aus Schwefel und 2-Methylbuten-(2), wiederum ein Körper in die Hand gekommen, der Schmelzpunkt, Zusammensetzung und Farbe von I besaß und offensichtlich mit diesem identisch war. Diese Autoren schlugen die Konstitution I B vor. Sie stellten weiterhin fest, daß der gleiche Körper bereits 1884 von Barbaglia[11]) erhalten worden war, und zwar aus Valeraldehyd (es hat sich offensichtlich um Isovaleraldehyd gehandelt). Barbaglia vermochte sich selbstredend kein Bild über die Konstitution zu machen.



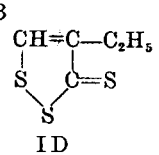
I A



I B



I C

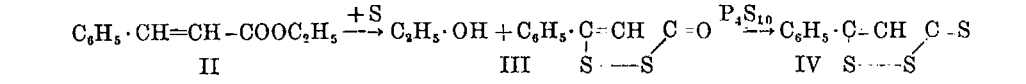


I D

Wir suchten vorerst nach weiteren Synthesen für I. Zunächst fand sich, daß 3-Methyl-buten (1), mit $^3/_4$ Teilen Schwefel im Bombenrohr 2 Stunden auf 210° erhitzt, das gleiche Trithion liefert, wie das von Selker und Kemp verwendete isomere Olefin, wenn auch in etwas geringerer Ausbeute.

Inzwischen waren in der aromatischen Reihe zwei neue Bildungsweisen für Trithione mitgeteilt worden[7]). Beide gehen aus von ungesättigten Estern z. B. von Zimtsäureäthylester (II). Dieser liefert nach Baumann und Fromm, mit Schwefel auf 250° erhitzt, das cyclische „Disulfid" (III); dieses läßt sich mit Tetraphosphordekasulfid

[10]) Industr. Engin. Chem. **39**, 895 (1947).
[11]) Ber. **17**, 2654 (1884); **13**, 1574 (1880).



II III IV

leicht in das gleiche 3-Phenyltrithion (IV) überführen, das auch aus Schwefel und Allyl- oder Propenylbenzol entsteht. Böttcher hat weiter gefunden, daß sich beide Stufen zusammenziehen lassen, wenn man P_4S_{10} und Schwefel gleichzeitig auf Ester vom Typ des Zimtsäureesters einwirken läßt; dies hat zugleich den Vorteil, daß die Reaktionstemperatur um 100° gesenkt wird. Das Phosphorsulfid ersetzt offensichtlich zunächst den Oxosauerstoff durch Thion-schwefel, der den Eintritt weiteren Schwefels erleichtert; der schwefelhaltige Körper wirkt intramolekular als sein eigener „Vulkanisationsbeschleuniger". W. Cleve[9,5]) hat zu dieser Reaktion besondere Studien am α-Methylzimtsäureester gemacht, die diese Verhältnisse geklärt haben.

Nach diesem Schema lieferte nun Angelikasäure-äthylester, mit Schwefel und P_4S_{10} kurz auf 200° erhitzt, I in 17-proc. Ausbeute. Das *trans*-Isomere, der Tiglinsäure-äthylester, lieferte das gleiche Trithion, und zwar in praktisch der gleichen Ausbeute. Aber auch der α-Aethylacrylester führte analog zum gleichen Trithion, allerdings in etwas geringerer Ausbeute. Die verwendeten Ester waren nach Young, Dillon und Lucas[12]) gewonnen und sicher einheitlich; sie unterscheiden sich scharf in den Siedepunkten.

An der Identität aller auf den erwähnten Wegen (diejenigen nach Barbaglia und Selker-Kemp wiederholten wir ebenfalls) erhaltenen Trithione I ist nicht zu zweifeln. Zur Identifizierung dienten außer Schmelz- und Mischschmelzpunkt Farbe und Kristallform sowie das Jodmethylat[10]), das sich in der bei den Trithionen üblichen Weise leicht bildet und in graugrünen Kristallen vom Schmp. 149,5° erscheint. Das sich leicht bildende $HgCl_2$-Addukt ist hellgelb; die Farbaufhellung bei der Bildung von Sublimat-Molekülverbindungen ist charakteristisch für alle Trithione.

Die Zahl der Bildungsweisen für I ist also überraschend hoch; sie wird weiter unten, bevor wir auf die Diskussion der Bildungschemismen eingehen, noch um weitere, z. T. besonders überraschende, vermehrt.

Wesentlich war die sichere Festlegung der Konstitution. Nach den verschiedenen Bildungsweisen kamen neben I A und B noch C und D in Betracht. W. Thomas, dem es, wie erwähnt, gelang, die Ketonspaltung der Trithione durch Alkali in einer ganzen Reihe von Fällen zu verwirklichen, führte dabei I, wenn auch in geringem Umfang, in *Methyläthylketon* über. Während im allgemeinen die *Säurespaltung* der Trithione zu um 2 C-Atome kleineren Carbonsäuren leichter zu verwirklichen ist, liegt es bei I gerade umgekehrt.

[12]) Am. Soc. **51**, 2528 (1929).

I liefert dabei ein tiefrotviolettes Produkt der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_5H_8O_3S_2$, dessen Konstitution noch zu klären bleibt. Übrigens verhält sich I auch abweichend von allen bisher untersuchten, zumeist aromatischen Trithionen bei der Addition von Dimethylsulfat, die normalerweise unter Farbaufhellung verläuft, indem hier ein dunkelrotviolettes Reaktionsprodukt entsteht, mit dessen Untersuchung Hr. U. Schmidt beschäftigt ist. Das von W. Cleve[9,5]) aufgenommene Adsorptionsspektrum von I ist ein ganz normales Trithion-Spektrum.

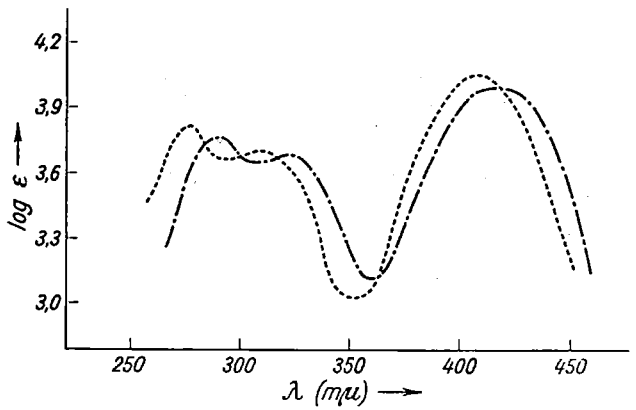


Fig. 1. ····· Dimethyltrithion (I) —·—·—· α-Pinentrithion (V)

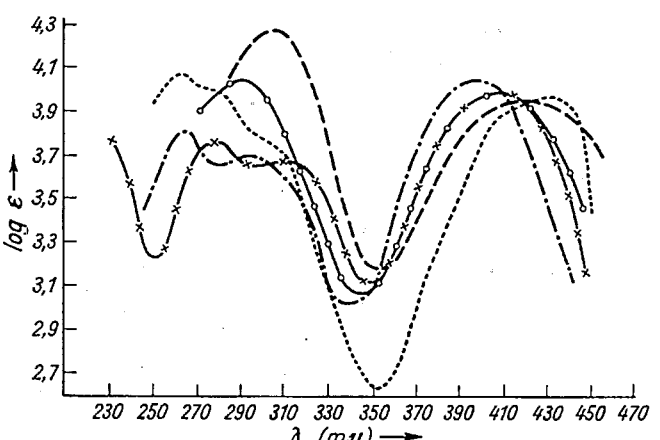
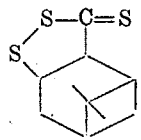


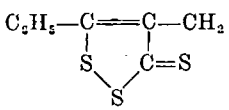
Fig. 2 —·—·—· I —o—o— 2-Methyl-3-Phenyltrithion (VI)
×—×—×— V ····· Benzotrithion (VII).
———— 3-Phenyltrithion (IV)

Alle Messungen in Methanol. Meßwerte in der Dissertation W. Cleve[9]).

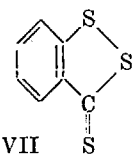
Fig. 1 zeigt die große Ähnlichkeit mit dem Trithion des d-Pinens im ganzen Kurvenverlauf zwischen 260 und 450 mμ (V)[2]; bei letzterem ist lediglich die Absorption in allen Banden geringfügig ins Langwellige verschoben, was der Substitution durch größere und untereinander schwach gespannte Substituenten entspricht. Fig. 2 zeigt die beiden Spektren nochmals, verglichen mit denen des 3-Phenyl-(IV), des 2-Methyl-3-phenyl-(VI) und des Benzotrithions („Dithiosulfinden") (VII) mit kondensiertem Benzolring.



V



VI

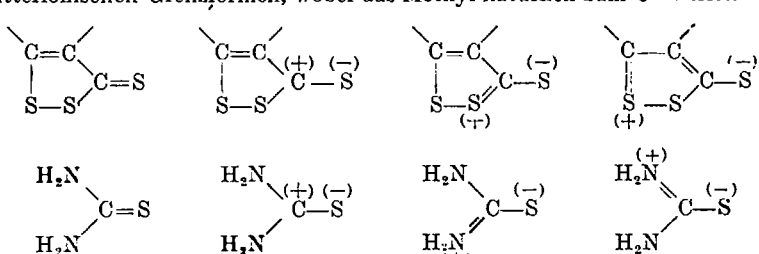


VII

Auch hier zeigen I wie V im langwelligen Teil nur eine geringfügige Violettverschiebung gegenüber den aromatisch substituierten Trithionen IV und VI; das in diesem Gebiet sehr empfindliche Auge sieht die hieraus resultierende Verschiebung von Orange gegen Gelb übrigens sehr deutlich. Im kurzwelligen Teil um 300 mμ absorbieren die aromatischen Vertreter dagegen verständlicherweise sehr viel stärker als I und V.

Die Hauptgründe von Selker und Kemp[10]) gegen IA sowie auch gegen eine echte fünfgliedrige Trithionformel waren: 1. müßte bei der Methyljodid-Addition die S—S-Bindung gesprengt werden; 2. dürfte die Oxydation nach Kitamura mit Alkali und H_2O_2 nur ein Mol SO_4^{--} bilden, da sie nur *Thionschwefel* zu Sulfat oxydiert.

Der erste Einwand erledigt sich mit der Formulierung, die wir den Additionsprodukten von Alkylestern anorganischer Säuren — in Abänderung unserer ersten Vermutung — seit 1946 erteilt haben[13]). Sie entsprechen der Addition beim Thioharnstoff zu Isothioharnstoffderivaten und resultieren aus polaren, zwitterionischen Grenzformen, wobei das Methyl natürlich zum S(—) tritt.



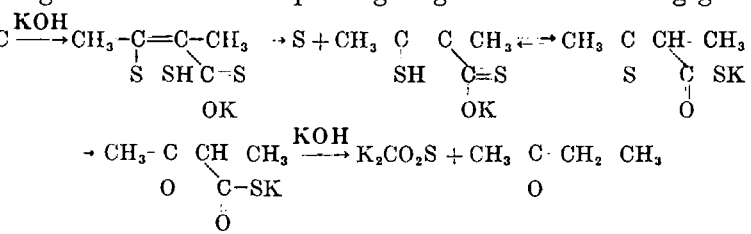
Die beiden letzteren Grenzformen sind bei den Trithionen begünstigt, weil sie thiophenartige, also aromatische Ringe enthalten. Ausgedehnte Absorptionsuntersuchungen[9]), die in dieser Zeitschrift demnächst mitgeteilt werden, haben diese Ansichten stark gestützt. Wir halten die polaren Grenzformen des Thioharnstoffs, die Lecher ursprünglich forderte, später aber zurückzog, für viel gewichtiger, als die auch in der neueren Literatur immer wieder diskutierte tautomere Thioenol-form. Die gleichen Verhältnisse gelten nach unseren Untersuchungen auch bei zahlreichen anderen Thionverbindungen.

[13]) A. Lüttringhaus, Angew. Chem. **59**, 244 (1947); auch B. Eistert und mein früherer Mitarbeiter H. B. König teilten 1947 brieflich gleiche Vorstellungen mit. Vgl. auch Böttcher, Bauer und König, Ann. **568**, 227 (1950).

Zum zweiten Einwand ist zu sagen, daß beim alkalisch-oxydativen Abbau (wie bei der Formulierung der Ketonspaltung ausgedrückt) ja nach Öffnen der S—S-Bindung eine neue Thiongruppe aus dem „enolischen" Disulfid entsteht. Die Trithion-formel fordert also gerade Bildung von mindestens 2 Äqu. Sulfat bei der Kitamura-Oxydation.

Wir haben zur Klärung der Verhältnisse diese Oxydation beim „Anethol-Trithion", bei dem ihm entsprechenden „Disulfid" (p-Methoxyderivat von III) und bei I vergleichend ausgeführt. Bei ersterem fanden wir 2,16 und 2,29 Äqu. Sulfat, bei I 2,42 und 2,54 Äqu. bei 18°; 2,48, 2,50 und 2,52 Äqu. bei 0°. Bei dem „Disulfid", dem a priori der Thionschwefel ganz fehlt, waren es bei 15° 1,19 und 1,22 Äqu. Sulfat. Das letzte Ergebnis beweist, daß bei der Öffnung des Disulfidringes zu SO_4 oxydabler Thionschwefel entsteht. Daß hier rund 1,2 Äqu. und bei den Trithionen 2,16 bis 2,54 Äqu. Sulfat entstehen, erklärt sich aus der Abspaltung des einen Disulfidschwefels als Sulfensäure, die zu H_2S und Sulfoxylsäure disproportionieren kann; ersterer kann zu Sulfat oder Sulfit oxydiert werden, das Sulfit seinerseits mit Sulfoxylsäure zu Trithionat reagieren[14]). I verhält sich also wie andere Trithione, und deren Verhalten bei der Kitamura-Oxydation erscheint nach den gegebenen Überlegungen durchaus verständlich. Bei Behandlung mit Benzopersäure bei 0° nimmt I, wie andere Trithione, je nach Überschuß des Oxydationsmittels 7—10 aktive O-Atome auf. Nach Ausschütteln der Chloroformlösung werden wie bei anderen Trithionen rund $^1/_2$ Äqu. Schwefelsäure gefunden. Auch die früher[2]) gefundene Bildung eines Monoxims ist mit I C, nicht aber mit B in Einklang.

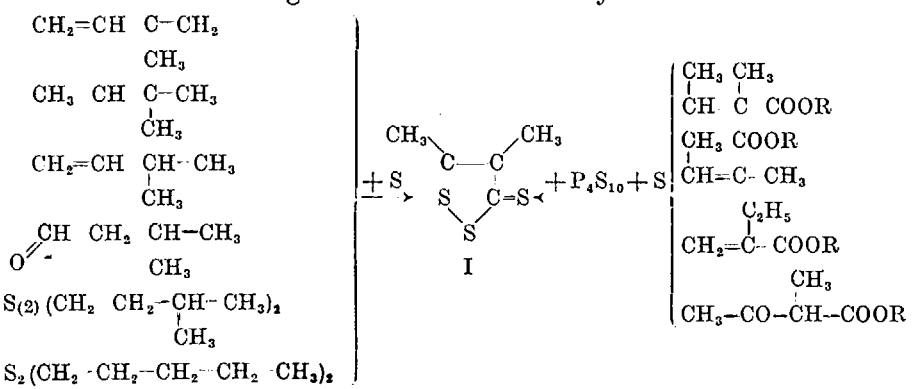
Klare Entscheidung unter den Strukturen A—D brachte die Oxydation nach Kuhn-Roth mit Chromsäure. Sie lieferte in zwei Ansätzen 1,83 bzw. 1,81 Mol Essigsäure. Sie wurde zur Sicherheit mittels p-Bromphenacylbromid identifiziert. Man ersieht, daß A und B maximal 1 Äqu. Essigsäure, D ein Äqu. Propionsäure (oder bei deren partiellem oxydativem Abbau entsprechend teilweise Essigsäure) liefern könnten. Nur I C läßt zwei Äqu. Essigsäure entstehen und gibt deshalb allein die Struktur von I richtig wieder, besonders im Verein mit dem Ergebnis der Ketonspaltung, der wir analog der früher geschilderten Säurespaltung folgende Formulierung geben:



[14]) M. Göhring und H. Stamm, Z. Anorg. Chem. **250**, 66 (1943); Angew. Chem. **58**, 59 (1945).

Nach diesem Konstitutionsbeweis[15]) seien nun die Bildungsweisen näher betrachtet. Nach Abschluß dieser 1947—1948 ausgeführten Arbeiten, die beide Verfasser in den letzten Jahren verschiedentlich in Vorträgen erwähnten, fand U. Schmidt[16,5]) die bisher ergiebigste Synthese von I aus α-Methylacetessigester. Die überraschendsten Bildungsweisen aber beobachteten kürzlich F. Wessely und A. Siegel[17]) bei der Schwefelung von Di-isoamylsulfid und -disulfid und sogar von reinem Di-n-amyl-disulfid bei 200°. Die Identifizierung führten diese Autoren einwandfrei durch Abs.-Spektrum und Mischprobe mit unserem Präparat, sowie durch die Kuhn-Roth-Oxydation durch; unser an schwer zugänglicher Stelle[8]) veröffentlichtes Vortragsreferat wurde diesen Autoren erst durch den Briefwechsel Anfang 1951 bekannt.

Bildungsweisen von Dimethyl-trithion



Alle diese 11 Bildungsweisen seien unter Angabe der Struktur des Ausgangsmaterials zusammengestellt. Sie scheinen uns lehr-

[15]) Baldwin, Spindt und Stevens (Pittsburgh) haben November 1948 brieflich an B. Böttcher mitgeteilt, daß Trithioderivate, die sie aus Isobutylen, Methylbuten und technischem „Diisobutylen" erhielten, das Trithiongerüst enthalten. Letzteres lieferte zwei bei 86,5 bis 87,3° bzw. bei 80,5 bis 81,3° schmelzende Isomere $C_8H_{12}S_3$. Herold (Dipl.-Arbeit Halle 1950) konnte diese Ergebnisse voll bestätigen. W. Friedmann (Jl. Inst. of Petrol. **37**, No. 325, S. 43 (1951)) isolierte aus 2,2,4-Trimethylpentan durch Schwefelung zwei Isomere der gleichen Zusammensetzung (Schmp. 86° und 74—75°), die offensichtlich mit den aus dem Olefin gewonnenen Körpern identisch sind. Obwohl sie im Absorptionsspektrum und in der Additionsfähigkeit für $HgCl_2$ und Alkylhalogenid typische Trithion-Natur besitzen, hält Friedmann sie für Dithion-thiophane, ähnlich der Struktur I B. Wir halten den bei 86° schmelzenden Körper bestimmt für ein Trithion; es bleibt zwischen einem 2-Neopentyl- und einem 2-Methyl-3-tert.butyl-Derivat zu entscheiden.

[16]) Dipl.-Arbeit Freiburg 1951 (exper. durchgeführt 1950 in Halle).

[17]) Monatsh. **82**, 607 (1951); wir sind Herrn Prof. Wessely für die seinerzeitige Überlassung der Manuskripte zu großem Dank verpflichtet.

reich zur Kenntnis der Vorgänge zu sein, die zwischen Schwefel und organischen Verbindungen im Temperaturgebiet um 200° stattfinden können. Wir haben schon früher[7]) besondere Versuche angestellt, die den Chemismus der Umsetzung von Olefinen mit Schwefel beleuchten sollten. Als ersten Schritt nehmen wir das Fortreißen eines H-Atoms in der Allylstellung unter Ausbildung eines Allylradikals an, das mit weiterem Schwefel, z. B. zu Trisulfiden, reagieren kann. Die Umsetzung erfolgt sehr langsam bei 140°, sehr rasch bei 170° und oberhalb. Das ist gerade der Temperaturbereich, bei dem der zunächst leichtflüssige Schwefel zunehmend in die zähflüssige Modifikation übergeht, in der sich die S_8-Ringe in Ketten verwandeln, wobei notwendigerweise radikalische „einwertige" S-Atome auftreten müssen. Die Allylradikale sind nach $R{-}CH{=}CH{-}CH_2 \leftrightarrow R{-}CH{-}CH{=}CH_2$ mesomeriefähig. Das erklärt, weshalb es für die Ausbeute ziemlich gleichgültig ist, ob man etwa Allyl- oder Propenylbenzol zur Herstellung von 3-Phenyltrithion oder im vorliegenden Falle etwa 2-Methyl-buten (2) oder 3-Methylbuten (1) zur Herstellung von I verwendet. Daß auch das doppelt ungesättigte Isopren I liefert, ist ebenfalls nicht besonders überraschend, denn wir haben mehrfach beobachtet[7]), daß bei der Trithion-Bildung auch Hydrierungen, z. B. durch den auftretenden H_2S, stattfinden können. Auch die Bildung von I aus den drei isomeren Estern mittels der P_4S_{10}-S-Methode, die z. T. Verschiebung von Doppelbindungen bzw. *cis-trans*-Umklappen erfordert, erscheint im Lichte dieser Überlegungen wenig verwunderlich.

Anders liegt es bei den Barbagliaschen und Wesselyschen Synthesen. Diese sind kaum anders zu deuten, als durch intermediäre Bildung von Olefinen aus primär gebildeten Schwefelverbindungen[18]). Das C-Atom, das zunächst O bzw. S trägt, ist im Endprodukt ja schwefelfrei. Besonders die Wesselysche Bildung von I aus unverzweigtem n-Amyldisulfid spricht eindringlich für das Auftreten von Radikalen, und zwar auch von Bruchstücken der C-Kette; in diesem Zusammenhang erscheint die Beobachtung von Friedmann[19]) bemerkenswert, daß bei der thermischen Schwefelbehandlung von Isooctan *Dimethylsulfid* nachgewiesen wurde, das sich als Sulfon einwandfrei identifizieren ließ. Es ist bei all diesen Bildungen von I (außer derjenigen aus den ungesättigten Estern, sowie besonders derjenigen aus α-Methylacet-essigester) zu beachten, daß die Ausbeute gering ist. I aber ist unter allen Produkten wegen seiner Kristallisationsfreudigkeit u. a. leicht zu fassen. Hinzu kommt, daß, wie schon früher erwähnt, bei einer zu disubstituierten Trithionen führenden Konstellation die Nebenreaktionen,

[18]) Vgl. Dissertation W. Cleve, S. 9.
[19]) Refiner **20** (10) 55 (1941); Jl. Inst. Petrol. **37**, Nr. 325, 40 (1951).

die Thiophen-Derivate[2]) liefern (deren größere Stabilität sie von Weiterreaktionen ausschließt), nicht erfolgen können. Ganz ähnlichen Verhältnissen begegneten wir früher bei der Zinkstaubdestillation des 2,6-Diphenylphenols, bei der statt m-Diphenylbenzol p-Terphenyl isoliert wurde; eine als Nebenreaktion verlaufende Umlagerungsreaktion kommt nur wegen der außerordentlichen Schwerlöslichkeit dieses Körpers zutage[20]).

Das Prinzip der geringsten Strukturänderung (W. Hückel) ist also bei Umsetzungen mit Schwefel schon im Gebiet um 200° nicht mehr gewahrt. Demnach erscheint bei der Konstitutionsermittlung durch Dehydrierung mit Schwefel besondere Vorsicht geboten.

Beschreibung der Versuche

I. Darstellung von 2,3-Dimethyl-trithion (I)

a) *Aus 2-Methyl-2-buten*

40 g 2-Methyl-2-buten und 74 g Schwefel, auf 4 Bombenrohre verteilt, wurden 27 Stunden auf 210° erwärmt. Das Reaktionsprodukt zog man mit peroxydfreiem Äther aus, bis die Lösung nur noch schwach gelb war. Aus dem Äther hinterblieb ein rotbrauner Kristallbrei, den man nach 6-stündigem Stehen bei 0° C scharf absaugte und auf Tonteller abpreßte. Ausbeute 8,5 g. Unter Zusatz von Tierkohle, aus Alkohol umkristallisiert, zeigte die Substanz einen Schmp. von 96°. „Isopren-trithion": Schmp. 95,5°, Mischschmp. 95,5°. Jodmethylat: graugrüne Kristalle, Schmp. 149,3° (von „Isopren-trithion").

$C_5H_6S_3 \cdot CH_3J$	Ber. C 23,7	H 2,98	J 41,7
	Gef. » 22,8	» 2,91	» 42,0

Jodmethylat (von I): graugrüne Kristalle, Schmp. 148,5°, Mischschmp. mit Isopren-trithionmethyljodid 148,7°.

Sublimat-Verbindung: hellgelbe Kristalle.

$C_5H_6S_3HgCl_2$	Ber. C 13,83	Hg 46,1
	Gef. » 14,26	» 47,0

b) *Aus Angelikasäure-äthylester*

5 g Ester vom Sdp. 141—146°, 3,46 g Schwefel und 4,12 g P_4S_{10} wurden im Bombenrohr 1 Stunde auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit peroxydfreiem Äther erschöpfend extrahiert und der Äther abdestilliert, zuletzt i. V. Die weitere Aufarbeitung geschah wie unter a) beschrieben. Ausbeute 1,2 g I, das aus Alkohol (Tierkohle) umkristallisiert bei 96° schmolz. Es erwies sich mit Isopren- und Amylen-trithion identisch. (Mischprobe.)

c) *Aus Tiglinsäure-äthylester*

6 g Ester vom Sdp. 154,5—156°, 4,5 g Schwefel und 5,4 g Phosphorpentasulfid wurden 1 Stunde auf 200° im Bombenrohr erhitzt. Produkt wie unter b) beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute 1,3 g, Schmp. 96°. Identisch mit a) und b) (Jodmethylat, Oxim, Mischprobe).

d) *Aus α-Äthylacrylsäure-äthylester*

5 g des Esters vom Sdp. 137—138°, 3,46 g Schwefel und 4,12 g Phosphorpentasulfid wurden 1 Stunde auf 200° im Bombenrohr erhitzt und Rohprodukt wie oben beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute 0,9 g, Schmp. 96°. Identisch mit a) und b) und c).

[20]) A. Lüttringhaus und G. v. Sääf, Ber. 72, 2026 (1939).

e) *Aus 3-Methyl-buten-(1)*

10 g des Olefins wurden mit 7,4 g Schwefel im Bombenrohr 2 Stunden auf 210° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a) beschrieben ist. Ausbeute ca. 1 g, Schmp. 95°, Mischschmp. mit Präparat a) 95,5°.

Die Ausbeute bei der Darstellung von I aus den Estern läßt sich bei großen Ansätzen wesentlich erhöhen, wenn man bei 150 bis 160° im Rührautoklaven in Schwefelkohlenstoff unter Sandzusatz arbeitet, da unter diesen Bedingungen der Schwefel ganz, das P_4S_{10} beträchtlich in Lösung ist.

Die Aufarbeitung geschieht bei I und ähnlichen Trithionen am zweckmäßigsten durch Auskochen des Rohproduktes mit Methanol, das Harze und Schwefel ungelöst läßt. Das Trithion kann aus dem Methanolrückstand durch Sublimation i. V., durch Wasserdampfdestillation, aus Lösungen in Petroläther auch durch Ausziehen mit starker Salzsäure und Wiederneutralisieren gereinigt werden. Chromatographische Reinigung ist so meist entbehrlich. Bei Isolierung sehr kleiner Trithionmengen empfiehlt sich die Fällung mit $HgCl_2$. Die Zerlegung der Trithion-$HgCl_2$-Addukte führen wir jetzt allgemein in konz. Pyridinlösung durch H_2S-Einleiten bei etwa 80° aus.

II. Oxydation von Dimethyl-trithion mit Chromsäure nach Kuhn und Roth

Einwaage mg	Verbrauch an 0,1 n–NaOH ccm	CH_3COOH gef. mg	CH_3COOH ber. für $2CH_3$ mg	Mol. Amylentrith. pro Mol gebildete Essigsäure
154,9	17,48	105,0	114,5	1:1,83
139,0	15,55	93,4	103,0	1:1,81

Die Essigsäure wurde in einer größeren Probe über das Ba-salz konzentriert und mit p-Bromphenacylbromid identifiziert[21]).

III. Kitamura-Spaltung des „Disulfides" (p-Methoxy-Derivat von III)

Etwa 50 mg Disulfid werden in 10 ccm Dioxan heiß gelöst. Nach Abkühlen gab man 200 mg Ätznatron, gelöst in 2 ccm Wasser, sowie 1 ccm Perhydrol unter Eiskühlung hinzu und ließ über Nacht bei 15° stehen. Am nächsten Tage wurde mit Wasser auf 200 ccm verdünnt und nach Ansäuern mit 5 ccm 2 n-Salzsäure und Erhitzen zum Sieden wie üblich mit $^1/_{10}$ m-Bariumchloridlösung das Sulfat gefällt. Nach 12-stündigem Stehen bei 20° wurde der Niederschlag durch einen A 1-Filtertiegel abgesaugt, mit heißem Wasser, verd. Salzsäure, Aceton und Äther nachgewaschen und anschließend geglüht.

Ergebnis:

Einwaage	$BaSO_4$	mgS	% S
51,4	65,4	8,98	17,47
50,5	62,9	8,63	17,1

Ber.: 1 S 14,3% 2 S 28,6%.

[21]) Handb. der Pflanzenanalyse II, 1. Bd., S. 367.

IV. Kitamura-Spaltung des Dimethyltrithions (I) und des „Anetholtrithions"

Durchführung wie vorstehend.

a) I; Reagenzien: 5 ccm Dioxan, 200 g NaOH, in 2 ccm H_2O, 2,5 ccm 30-proc. H_2O_2. *Temp. 18°.*

mg Einwaage	mg $BaSO_4$	mg S	% S
40,5	14,8	20,3	50,2
33,5	11,6	10,0	47,8

Ber.: 1 S 19,78% 2 S 39,55%.

b) I; Reagenzien: 4 ccm Dioxan, 400 mg NaOH in 4 ccm H_2O, 5 ccm 30-proc. H_2O_2. *Temp. 0°.*

mg Einwaage	mg $BaSO_4$	mg S	% S
82,8	302,2	41,45	50,0
59,8	215,9	29,58	49,5
73,2	261,1	35,85	49,0

c) Anetholtrithion; Reagenzien: usw. wie a).

mg Einwaage	mg $BaSO_4$	mg S	% S
60,27	133,6	18,32	30,4
49,77	104,7	14,35	28,8

Ber.: 1 S 13,3% 2 S 26,6%.

V. Oxydation der Trithione mit Benzopersäure und Sulfatbestimmung

30—70 mg Trithion wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und bei 0° eine auf die gleiche Temperatur abgekühlte Lösung von Benzopersäure in Chloroform im Überschuß hinzugegeben. Nach 20-stündigem Stehen wurde die Chloroformlösung erschöpfend mit Wasser ausgeschüttelt und in der wäßrigen Phase nach Einengen auf 200 ccm Lösung das Sulfat als Bariumsulfat bestimmt.

Ergebnisse:

Subst.	Einwaage in mg	Benzopersäure 0,7 n	$BaSO_4$ mg	S mg	S %	% S f. 1 S Ber.	% S f. ½ S Ber.
I	34,2	23 ccm	28,69	3,94	11,5	19,8	9,9
Anetholtrith.	45,8	23 ccm	22,15	3,04	6.63	13.35	6,67
2,3-Diphenyltr.	55,5	23 ccm	19,63	2,695	4,85	11,2	5,6

Über die Konstitution der Lumisteroide

Von *Adolf Butenandt, Lieselotte Karlson-Poschmann, Gerd Failer, Ulrich Schiedt* und *Ernst Biekert*

(Aus dem *Max-Planck-Institut* für Biochemie und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen)

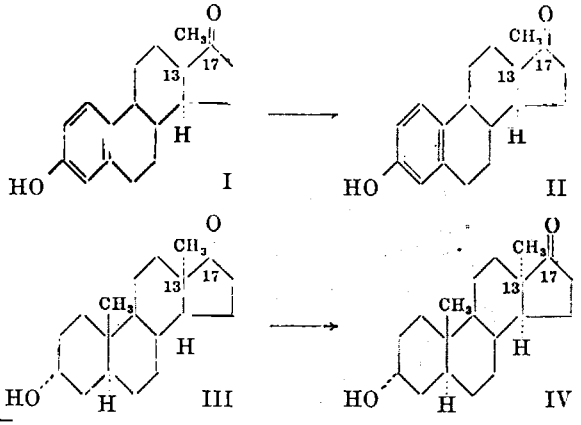
(Mit 7 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 2. Dezember 1951)

Im Rahmen der Fragestellung, ob der durch intensive Ultraviolettbestrahlung zu erzeugende Hautkrebs unter intermediärer Bildung von krebserzeugenden Stoffen aus Steroiden[1]) entsteht, wurde am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in den Jahren 1938—1944 das Verhalten reiner Steroidhormone gegenüber dem UV-Licht systematisch untersucht. Krebserzeugende Stoffe wurden im Verlaufe dieser Arbeiten nicht aufgefunden; es wurde jedoch beobachtet, daß alle bekannten Steroidhormone durch UV-Bestrahlung in Lösung unter Sauerstoffausschluß in physiologisch inaktive, schwerlösliche Stoffe mit gutem Kristallisationsvermögen übergehen, die als „Lumisteroide" bezeichnet wurden.

Ihre Entstehung erfolgt nach zwei unterschiedlichen Reaktionsweisen:

1. Steroidhormone mit einer Carbonylgruppe am C_{17} erleiden unter der Wirkung von monochromatischem UV-Licht der Wellenlänge 313 mμ in einem Einquantenprozeß eine irreversible Isomerisierung, die in einer sterischen Umwandlung an dem der Ketogruppe benachbarten Asymmetriezentrum C_{13} besteht. So geht z. B. Oestron (I) in das am C_{13} epimere Lumioestron[2]) (II),



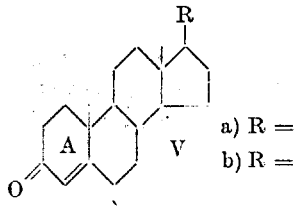
[1]) A. H. Roffo, Z. Krebsforschung 47, 475 (1938).

[2]) A. Butenandt, A. Wolff und P. Karlson, B. 74, 1308 (1941); A. Butenandt, W. Friedrich und L. Poschmann, B. 75, 1931 (1942); A. Butenandt und L. Poschmann, B. 77, 392 (1944).

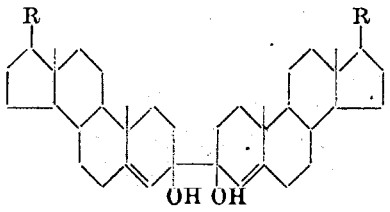
Androsteron (III) in das entsprechend gebaute Lumiandrosteron[3]) (IV) über.

In diesen Bestrahlungsprodukten sind die Ringe C und D des Steranskeletts in *cis*-Stellung miteinander verknüpft. Diese sterische Umlagerung an einer Ringverknüpfungsstelle entspricht dem Übergang von Ergosterin in „Lumisterin", mit dem die Abwandlung des Ergosterins in Richtung auf Vitamin D_2 unter der Einwirkung von UV-Licht beginnt; hier erfolgt eine Epimerisierung in Nachbarschaft zum chromophoren System der konjugierten Doppelbindungen[4]). Die Konstitution von Lumioestron (II) und von Lumiandrosteron (IV) ist eindeutig gesichert und steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen der Totalsynthese[5]).

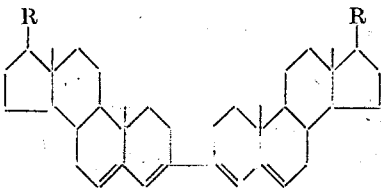
2. Steroidhormone mit einer α,β-ungesättigten Carbonylgruppe im Ring A (Typus V) gehen unter der Wirkung des UV-Lichtes in bimolekulare Reaktionsprodukte über. Neben den unter intermolekularer Reduktion entstehenden Pinakonen[6]) (VI) und ihren sekundären Wasserabspaltungsprodukten (VII) entstehen als charakteristische Bestrahlungsprodukte schwerlösliche bimolekulare Lumi-derivate[7]), die in ihrer Konstitution bisher nicht geklärt waren. Mit ihnen befaßt sich die vorliegende Abhandlung.



a) R = —C_8H_{17} c) R = —OH
b) R = —CO—CH_3 d) R = —H



VI



VII

[3]) A. Butenandt und L. Poschmann, B. **77**, 394 (1944).
[4]) A. Windaus und K. Dimroth, B. **70**, 376 (1937).
[5]) J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **34**, 2053 (1951); W. S. Johnson und L. J. Chinn, Am. Soc. **73**, 4987 (1951).
[6]) A. Butenandt und L. Poschmann, B. **73**, 893 (1940).
[7]) A. Butenandt und A. Wolff, B. **72**, 1121 (1939).

Die Entstehung dieser bimolekularen Lumi-derivate aus α,β-ungesättigten Steroidketonen wurde zuerst am Beispiel des Cholestenons (Va) $C_{27}H_{44}O$ beobachtet und vor uns von E. Bergmann und Y. Hirshberg[8]) veröffentlicht. Die Autoren erteilten dem Lumicholestenon irrtümlich die Formel $C_{42}H_{62}O_2$ und glaubten, daß (unter Verlust von je 6 C-Atomen der Seitenkette) ein bimolekulares Pregnan-Derivat entstanden sei. Demgegenüber konnte gezeigt werden, daß dem Lumicholestenon die Formel $C_{54}H_{88}O_2$ zukommt, in ihm also das Produkt einer einfachen Dimerisierung des Cholestenons vorliegt [7,9]). In Übereinstimmung damit läßt sich Lumicholestenon bei der thermischen Zersetzung unter vermindertem Druck in Cholestenon zurückverwandeln[9]).

Dem Cholestenon völlig analog liefern Progesteron[7]) (Vb), Testosteron[7]) (Vc) und Δ^4-Androstenon-(3)[10]) (Vd) entsprechende bimolekulare Lumiprodukte. Es ist nicht zweifelhaft, daß die α,β-ungesättigten Corticosteroide ein gleichartiges Verhalten zeigen, jedoch sind ihre Lumi-derivate nicht näher charakterisiert worden.

Die Konstitutionsermittlung dieser „bimolekularen Lumisteroide" erwies sich als nicht leicht; sie wurde insbesondere durch die geringe Löslichkeit der Verbindungen erschwert. Unter der Annahme, daß bei der Belichtung die C_4-Stellung in Reaktion tritt, stellte H. H. Inhoffen[9]) die Formel VIII zur Diskussion, in der eine C_4—$C_{4'}$-Verknüpfung unter Wanderung von Wasserstoff und Aufhebung einer Doppelbindung angenommen wird.

Demgegenüber haben wir seit 1938 vornehmlich in den Formeltypen IX und X einen möglichen Ausdruck für die Konstitution der bimolekularen Lumisteroide gesehen und uns wiederholt bemüht, auf chemischem Wege eine Entscheidung zu fällen. Die Bildung eines Dioxinringes (IX) findet ihre Analogie in einer Formulierung der photochemischen Addition von Phenanthrenchinon (XI) und Stilben (XII) zum Photoprodukt XIII nach A. Schönberg[11]). Die Entstehung eines Cyclobutanringes (X) ist von der Dimerisation der Zimtsäure[12]), der Chalkone[13]) und

[8]) Nature (London) **142**, 1037 (1938).

[9]) H. H. Inhoffen und Huang-Minlon, Naturwiss. **27**, 167 (1939).

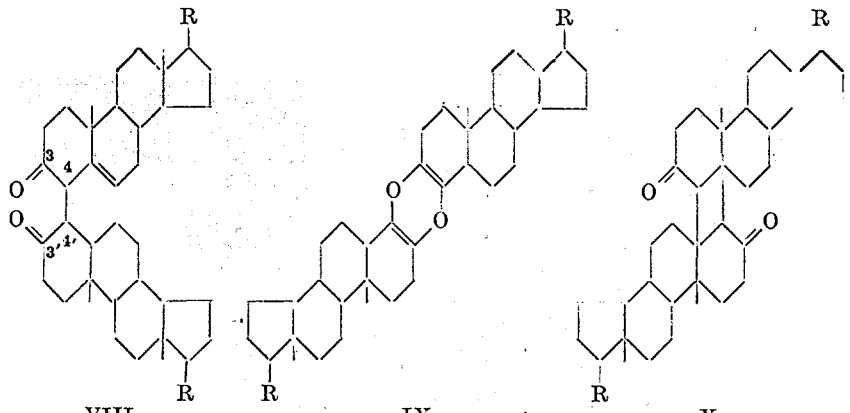
[10]) Siehe exp. Teil der vorl. Arbeit.

[11]) A. Schönberg und A. Mustafa, Nature **153**, 195 (1944); Chem. Soc. **1944**, 387.

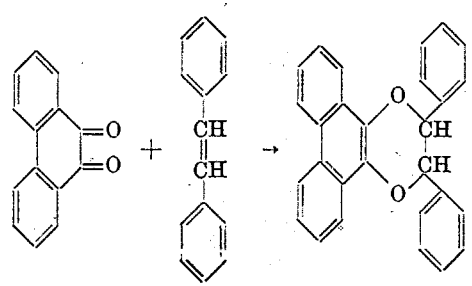
[12]) R. Stoermer und E. Laage, B. **54**, 77 (1921); R. Stoermer und F. Bachér, B. **57**, 15 (1924); R. Stoermer, H. Starck und H. E. Anker, B. **70**, 483 (1937); H. Stobbe und A. Lehfeldt, B. **58**, 2415 (1925); H. Stobbe, B. **58**, 2859 (1925).

[13]) H. Stobbe und A. Hensel, B. **59**, 2254 (1926); H. Stobbe und K. Bremer, J. pract. Chem. **123**, 1 (1929).

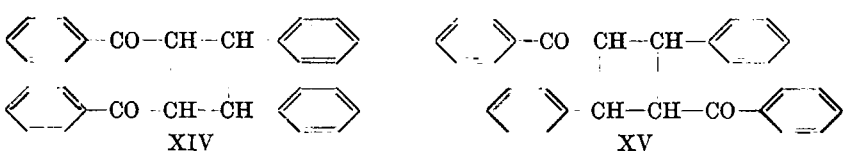
Cumarine[14]) gut bekannt und wurde auch für kompliziertere Naturstoffe diskutiert[15]); Benzalacetophenon[13]) liefert bei der UV-Bestrahlung z. B. die beiden Cyclobutanderivate XIV und XV, auf die wir später zurückzukommen haben.



VIII IX X



XI XII XIII



XIV XV

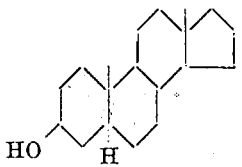
Die chemischen Eigenschaften der dimeren Lumisteroide

Alle dimeren Lumisteroide lassen sich bei thermischer Zersetzung in die Ausgangsketone zurückverwandeln; im Gegensatz zu diesen zeigen sie jedoch keine nennenswerte UV-Absorption oberhalb von 230 mμ, und die ursprünglichen Ketogruppen des

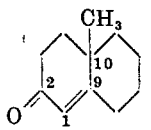
[14]) A. Schönberg, N. Latif, R. Monsbasher und W. J. Award, Chem. Soc. **1950**, 374.

[15]) F. v. Wessely und J. Plaichinger, B. **75**, 971 (1942).

chromophoren Systems sind nicht mehr nachweisbar, selbst nicht durch Umsetzung mit Methyl- oder Phenyl-lithium. Unter Verwendung des ausreichend löslichen Lumi-androstenons konnte weiterhin gezeigt werden, daß die durch den Photoprozeß gebildete Atomgruppierung bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig mit Platin keinen Wasserstoff aufnimmt, selbst nicht unter erhöhtem Druck oder in der Wärme. Es sind also keine leicht nachweisbaren Doppelbindungen mehr vorhanden. Dagegen läßt sich Lumi-androstenon reduktiv unter der Einwirkung von Natrium und Alkohol in 2 Moleküle 3-(β)-Oxy-*allo*-ätio-cholan (XVI) zerlegen.



XVI



XVII

Zahlreiche Versuche, durch Bromierung oder durch oxydativen Angriff unter Verwendung von Chromsäure, Kaliumpermanganat, Persäuren usw. Einblick in die Konstitution zu gewinnen, lieferten keinerlei verwertbare Ergebnisse. Auch das Bestreben, durch UV-Bestrahlung des 10-Methyl-$\Delta^{1,9}$-octalons-(2) (XVII)[15a]) das einfachste Analogon der Lumisteroide darzustellen, war erfolglos; trotz zahlreicher Variationen der Versuchsbedingungen ließ sich aus dem bei der UV-Bestrahlung aus XVII entstehenden Gemisch von Polymerisaten kein Stoff der erwarteten Zusammensetzung gewinnen.

Diskussion der Formeltypen VIII, IX und X

A. Die von Inhoffen[9]) aufgestellte Konstitutionsformel (VIII) ist mit den Eigenschaften der bimolekularen Lumisteroide schwer vereinbar: Es ist zwar anzunehmen, daß ein Stoff dieser Konstitution entsprechend der Schmidt-Staudingerschen Doppelbindungsregel bei der thermischen Spaltung das monomolekulare Ausgangsketon zurückliefert, daß jedoch eine reduktive Spaltung der Bindung zwischen C_4 und $C_{4'}$ mit Natrium und Alkohol erfolgen würde, ist weniger wahrscheinlich. Vor allem aber müßte eine Verbindung des Typus VIII — im Gegensatz zum Verhalten der Lumisteroide — eine leicht hydrierbare und in die Konjugation zur Carbonylgruppe zu verlagernde Doppelbindung, vermutlich auch kondensationsfähige Carbonylgruppen erkennen lassen.

B. Die Dioxinring-Formel (Typus IX) würde das passive Verhalten der bimolekularen Lumisteroide gegenüber Ketonreagenzien gut deuten. Wir haben sie lange Zeit für den besten

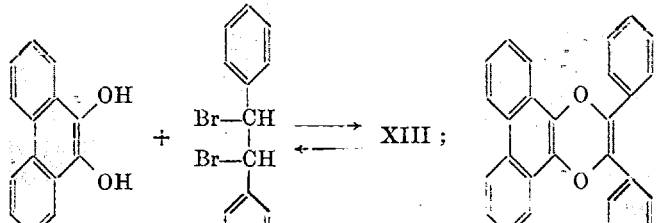
15a) E. C. du Feu, F. J. Mc Quillin und R. Robinson, Chem. Soc. **1937**, 53; E. Biekert, Diplomarbeit Tübingen 1951.

Ausdruck der Konstitution der bimolekularen Lumisteroide gehalten, nachdem wir in vieler Hinsicht eine auffallende Ähnlichkeit in deren Verhalten mit dem aus Phenanthrenchinon (XI) und Stilben (XII) entstehenden Photoprodukt XIII von Schönberg[11]) feststellen konnten:

Schon der äußere Verlauf der photochemischen Prozesse ist ähnlich. Bestrahlt man die benzolische Lösung eines äquimolekularen Gemisches von Stilben und Phenanthrenchinon unter Luftabschluß mit einer Quecksilberquarzlampe oder im Sonnenlicht, so kristallisiert eine schwerlösliche Verbindung von hohem Schmp. (256°), die nach ihrer analytischen Zusammensetzung aus je 1 Molekül der Reaktionsparter durch Addition entsteht. Ihr UV-Absorptionsspektrum (Max. 256 mμ, $\varepsilon = 50000$ in $CHCl_3$) entspricht dem des 9,10-Dimethoxy-phenanthrens (Max. 253 mμ, $\varepsilon = 45000$ in C_2H_5OH).

Da die Konstitution dieses Photoprodukts im Sinne der von Schönberg angegebenen Formel XIII nicht eindeutig bewiesen war, bemühten wir uns zunächst um einen Strukturbeweis, um aus einem weiteren Vergleich der Eigenschaften der bimolekularen Lumisteroide mit denen des „Dioxen-Derivates" XIII bindende Schlüsse ziehen zu können.

Dieser Konstitutionsbeweis gelang sowohl auf synthetischem Wege, als auch durch eine übersichtliche Spaltungsreaktion: Phenanthrenhydrochinon (XVIII) läßt sich mit Stilbendibromid (XIX) in Gegenwart berechneter Mengen Kalium und wenig Kupferpulver unter Luftabschluß bei etwa 200° zu 2,3-Diphenylphenanthro(9',10')-dihydrodioxin-(1,4)(XIII) kondensieren, das sich mit dem Photoprodukt aus Phenanthrenchinon und Stilben als identisch erwies. Durch 6-stünd. Erhitzen mit Bromwasserstoff in Eisessig auf 140° wird das Photoprodukt XIII zu 80% in Phenanthrenhydrochinon (charakterisiert als Chinon) und Stilbendibromid gespalten.



XVIII XIX XX

Um dieser Modellverbindung (XIII) die den Lumisteroiden entsprechende, noch eine weitere Doppelbindung enthaltende Dioxinringstruktur (XX) zu geben, wurden Dehydrierungsversuche an XIII mit Jod, Chloranil, Schwefel und Selendioxyd durchgeführt, jedoch gelang der erstrebte Übergang nicht. Auch die Belichtung von Phenanthrenchinon mit Tolan führte nicht zu der Dioxinverbindung XX. Erst nach Abschluß dieser Versuche erhielten wir Kenntnis von ihrer Darstellung durch Belichtung von Phenanthrenchinon und β-Chlorstilben; sie wird als farblose, schwer lösliche Verbindung mit einem Schmp. oberhalb von 320° beschrieben, zu deren Bildung eine 6 Monate lange Bestrahlung mit intensivem Sonnenlicht benötigt wurde[15b]).

Das Dioxen-Derivat XIII zeigt in seinem Verhalten folgende Übereinstimmung mit den bimolekularen Lumisteroiden: 1. Es läßt sich bei der thermischen Zersetzung in die Ausgangskomponenten zerlegen, erweist sich 2. als beständig gegenüber katalytischer Hydrierung und wird 3. bei der Behandlung mit Natrium in Amylalkohol reduktiv gespalten. Als Reduktionsprodukte wurden Dibenzyl und ein 9,10-Dioxy-octahydrophenanthren in Gestalt gut kristallisierter Derivate gefaßt.

Diese übereinstimmenden Reaktionsabläufe könnten als Stütze einer Dioxin-Struktur (IX) der bimolekularen Lumisteroide betrachtet werden. Einen entscheidenden Einwand gegen diese Konstitution entnahmen wir jedoch einer erst später zu unserer Kenntnis gelangten Arbeit von L. W. Pickett und E. Sheffield[16]), die das optische Verhalten des unsubstituierten p-Dioxins studierten und die bemerkenswerte Beobachtung mitteilten, daß dem Dioxin-System eine selektive Absorption bei 250 mμ ($\varepsilon = 1000$) zukommt. Dem steht das Fehlen einer Absorption in diesem Wellenbereich bei den Lumisteroiden gegenüber!

C. Um zu prüfen, ob das Vorliegen der Cyclobutanring-Struktur (X) das chemische Verhalten der bimolekularen Lumisteroide zu deuten vermag, wurden die Eigenschaften der Photodimerisierungsprodukte XIV und XV des Benzalacetophenons näher untersucht. Es zeigte sich, daß der niedrig schmelzende (124°) Typus XIV (mit benachbarten Benzoylgruppen) das Verhalten der Lumisteroide nicht wiedergibt, da er bei der thermischen Zersetzung kaum Ausgangsketon, sondern Benzoesäure und Stilben liefert und außerdem leicht nachweisbare Carbonylgruppen enthält. Das hochschmelzende (226°) Dimerisierungsprodukt XV, das die Benzoylgruppen in 1,3-Stellung trägt, zeigt demgegenüber ein den bimolekularen Lumisteroiden ähnliches Verhalten. Außer durch seine Schwerlöslichkeit ist es dadurch ausgezeichnet, daß es bei der thermischen Zersetzung bevorzugt Benzalacetophenon zurückliefert, und daß die Carbonylgruppen in ihrer Reaktionsfähigkeit stark

[15b]) A. Schönberg und A. Mustafa, Chem. Soc. **1945**, 551.
[16]) Am. Soc. **68**, 216 (1946).

behindert sind; ihr Nachweis mit Ketonreagenzien ist nach den Angaben der Literatur bisher nicht gelungen; nach zahlreichen Versuchen fanden wir, daß nur die Anwendung der von Meisenheimer[17]) angegebenen Methodik einer Umsetzung mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin zur Bildung eines Dioxims führt.

Unbekannt war bisher das Verhalten der dimeren Chalkone gegenüber Natrium und Alkohol. Herrn P. Karlson gelang der für unser Problem wichtige Nachweis, daß das dimere Chalkon XV sich — dem Verhalten des Lumiandrostenons entsprechend — beim Kochen mit Natrium und Alkohol zu 1,3-Diphenyl-propanol-(1) reduzieren läßt.

Die Anwendung der Infrarot-Spektroskopie

Die vorstehend beschriebenen Versuche lassen erkennen, daß eine eindeutige Entscheidung zwischen den für die bimolekularen Lumisteroide zur Diskussion stehenden Formeltypen auf chemischem Wege nicht möglich war. Wir haben daher die Infrarot-Spektroskopie als Hilfsmittel herangezogen[18]) und können zeigen, daß den bimolekularen Lumisteroiden nur die Konstitution von Cyclobutan-Derivaten des Typus X zukommen kann.

Der Konstitutionstypus VIII nach Inhoffen verlangt das Auftreten einer C=O-Valenzschwingung, die bei gesättigten hexacyclischen Ketonen zwischen 5,81 μ und 5,85 μ (1720—1710 cm^{-1}) liegt und einer C=C-Valenzschwingung oberhalb von 6 μ. Der Dioxin-Typus IX fordert eine Ätherbande um 9 μ, die beim Dioxan und beim 2,3-Diphenyl-phenanthro(9′,10′)-dihydrodioxin-(1,4) (XIII) erwartungsgemäß auftritt (Fig. 1); er darf jedoch keine C=O-Valenzschwingung zeigen. Der Cyclobutantypus X muß eine C=O-Valenzschwingung, dagegen keine C=C-Bande liefern.

Das Infrarot-Spektrum des Lumicholestenons (in $CHCl_3$) ist in Fig. 2 wiedergegeben. Es zeigt eine C=O-Valenzschwingung bei 5,94 μ (1682 cm^{-1}), dagegen keine C=C-Bande oberhalb von 6 μ. Die gesättigte Ketonnatur der bimolekularen Lumisteroide ist damit bewiesen; in Übereinstimmung mit den Schlüssen aus dem chemischen Verhalten ist der Formeltypus VIII und in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der UV-Messung der Formeltypus IX auszuschließen. Das Infrarot-Spektrum des Lumicholestenons ist nur mit der Konstitution eines Cyclobutan-Derivates (Typus X) zu vereinen, allerdings bedarf die Lage der C=O-

[17]) J. Meisenheimer und E. Mahler, A. 508, 191 (1934).

[18]) Die Infrarotspektren wurden von U. Schiedt mit einem Perkin-Elmer-Zweibündel-Infrarotspektrophotometer Modell 21 aufgenommen. Die Vergleichssubstanzen stellte E. Biekert dar.

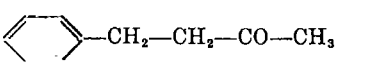
Schwingung bei auffallend niedriger Frequenz einer besonderen Deutung.

Die Valenzschwingung der C=O-Gruppe liegt — wie erwähnt — in gesättigten hexacyclischen Systemen zwischen 5,81 und 5,85 μ (1720—1710 cm^{-1}); es ist bekannt, daß sie bei α,β-ungesättigten Ketonen um 20—40 cm^{-1} zum Langwelligen verschoben wird. Im Cholestanon-(3) liegt die C=O-Bande z. B. bei 5,83 μ (1715 cm^{-1}), im Δ^4-Cholestenon-(3) dagegen bei 5,95 μ (1680 cm^{-1}). Da für die Lage der C=O-Schwingung im Lumicholestenon bei 5,94 μ eine konjugierte Doppelbindung nicht verantwortlich gemacht werden kann, erhebt sich die Frage, ob diese Lage auf den Einfluß des gespannten Vierringes in α,β-Stellung zur Carbonylgruppe zurückzuführen ist. Falls sich in vergleichbaren Systemen eine kontinuierliche Rotverschiebung der C=O-Valenzschwingung im Sinne der Reihe

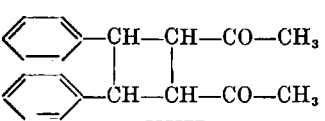
gesättigtes Keton ⟶ Keton mit α,β-ständigem Vierring ⟶ Keton mit α,β-ständigem Dreiring ⟶ α,β-ungesättigtes Keton

nachweisen ließe, könnte sie als entscheidende Stütze für die Cyclobutan-Struktur der Lumisteroide gewertet werden.

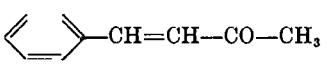
Es wurden daher die Infrarot-Spektren von Benzylaceton[19]) (XXI), Bis-benzalaceton [20]) (XXII) und Benzalaceton[21]) (XXIII) vergleichend aufgenommen und durch das Infrarot-Spektrum des *i*-Androstanons-(6) (XXIV) ergänzt, in dem ein Dreiring in α,β-Stellung zur Carbonylgruppe vorliegt[22]).



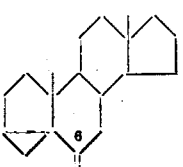
XXI



XXII



XXIII



XXIV

[19]) R. Stoermer und N. Kootz, B. **61**, 2330 (1928).

[20]) A. Hensel, „Über Truxinketone", Diss. Leipzig **1923**; maschinengeschrieben, unveröffentlicht. Siehe außerdem exp. Teil der vorl. Arbeit.

[21]) D. Vorländer, A. **294**, 275 (1897).

[22]) Das normale Androstanon-(6) stand als Vergleichspräparat nicht zur Verfügung, jedoch haben N. Jones und K. Dobringer (Vit. and Hormones VII, 293 (1941)) in zahlreichen Messungen festgestellt, daß eine isol. Carbonylgruppe in den gesättigten Ringen A, B und C der Steroide stets Valenzschwingungen zwischen 5,81 und 5,85μ aufweist.

Infrarotspektren (Schichtdicke überall 0,15 mm)

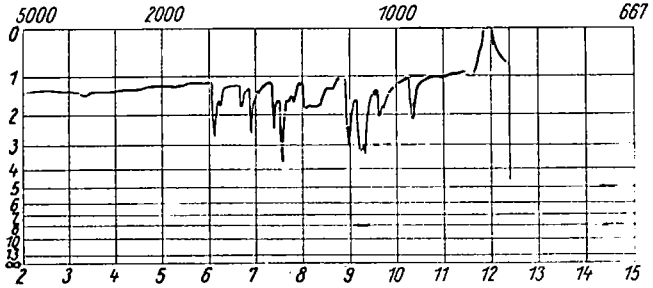


Fig. 1. 2,3-Diphenyl-phenanthro(9',10')-dihydrodioxin-(1,4) (XIII) in CCl_4

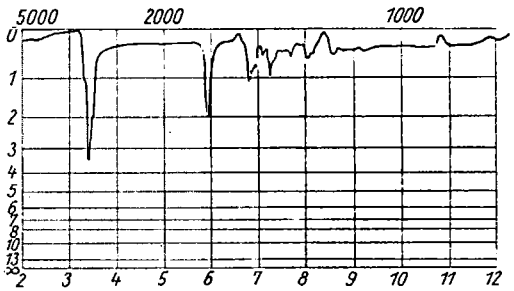
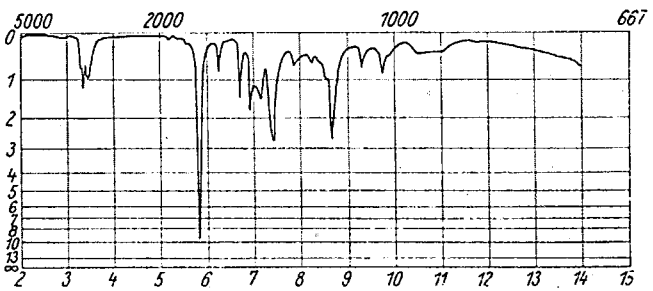


Fig. 2. Lumicholestenon in Chloroform



Fig, 3. Benzylaceton (XXI) in CCl_4

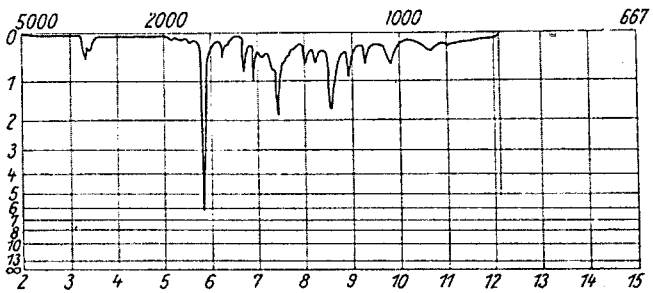
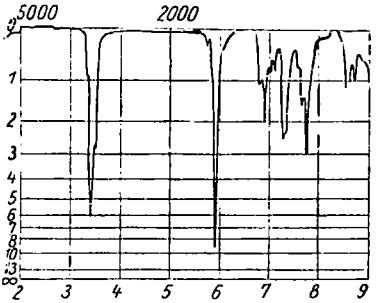


Fig. 4. Bis-benzalaceton (XXII) in CCl_4



Fig, 5. *i*-Androstanon-(6) (XXIV) in CCl_4

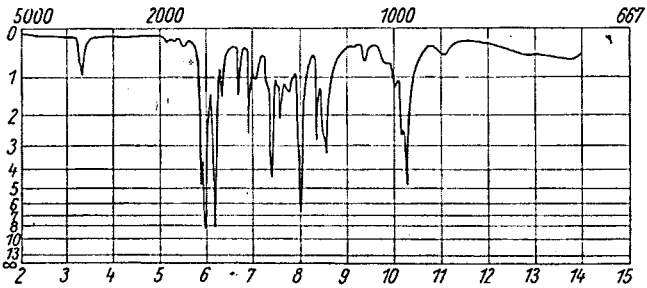


Fig. 6. Benzalaceton (XXIII) in CCl_4

Aus den Fig. 3—6 läßt sich der erwartete Gang in der Lage der C=O-Valenzschwingung deutlich erkennen; die abzulesenden Werte sind in Tab. 1 zusammengestellt:

Tab. 1

C=O-Valenzschwingungen

Benzylaceton (XXI)	5,79 μ	(1727 cm ^{1})
Bisbenzalaceton (XXII)	5,84 μ	(1712 cm^{-1})
i-Androstanon-(6) (XXIV)	5,88 μ	(1700 cm^{-1})
Benzalaceton (XXIII)	5,89 μ	(1697 cm^{-1})[23])

Die Lage der C=O-Bande im Spektrum des Lumicholestenons findet somit durch den Einfluß des Vierringes ihre Erklärung. Aus der zusammenfassenden Deutung des chemischen und optischen Verhaltens der bimolekularen Lumisteroide glauben wir damit den sicheren Schluß ziehen

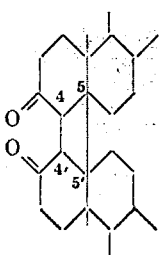
[23]) Beim Benzalaceton tritt außerdem noch eine Bande bei 5,97 μ auf (Abb. 6). Nach unveröffentlichten Versuchen von U. Schiedt und E. Biekert kann diese Doppelbande durch das Vorliegen *cis-trans*-isomerer Formen des Benzalacetons bedingt sein.

zu dürfen, daß in ihnen Cyclobutan-Derivate des Typus X vorliegen.

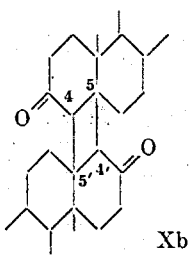
Zur sterischen Konfiguration der Lumisteroide

Es wurde bisher vermieden, auf die räumlichen Verhältnisse der zunächst für möglich gehaltenen Konstitutionstypen VIII, IX und X einzugehen; das ist für den nunmehr noch allein zu diskutierenden Cyclobutantyp (X) nachzuholen.

Beim Zusammentritt von 2 identischen α,β-ungesättigten Steroidketonen zu einem Cyclobutan-Derivat mit einer wechselseitigen Verknüpfung an den Atomen C_4 und C_5 sind zahlreiche Isomeriemöglichkeiten gegeben. Man hat zunächst 2 verschiedene Konstitutionstypen zu unterscheiden, je nachdem ob die Carbonylgruppen einander zugewandt (Xa) oder voneinander abgewandt sind (Xb); im ersten Fall liegt eine C_4—$C_{4'}$- und C_5—$C_{5'}$-Verknüpfung, im 2. Fall eine C_4—$C_{5'}$- und eine C_5—$C_{4'}$-Verknüpfung vor.



Xa



Xb

Beide Konstitutionstypen können in einer gleichen Anzahl von Stereoisomeren vorkommen: Bei der Bildung des Vierring-Systems entstehen am C_4, C_5, $C_{4'}$ und $C_{5'}$ neue Asymmetriezentren, die numerisch zum Auftreten von $2^4 = 16$ Isomeren führen sollten. Diese Zahl verringert sich jedoch auf 6, weil 1. der Vierring sich nur in *cis*-Stellung an den Ring A des Steranskeletts angliedern wird und weil 2. durch die Identität der beiden zum Cyclobutan-Derivat zusammentretenden Partner je 2 der verbleibenden Isomerie-Möglichkeiten identisch sind.

Von den somit insgesamt denkbaren 12 isomeren Cyclobutan-Derivaten der Typen Xa und Xb ist bei der Bestrahlung der α,β-ungesättigten Steroid-Ketone bisher immer nur eine einzige Form gefaßt worden. Unsere experimentellen Erfahrungen reichen nicht aus, um einwandfrei zu entscheiden, welche Konfiguration diesen charakterisierten Lumisteroiden zukommt, jedoch kann man einige Wahrscheinlichkeitsargumente dafür anführen, daß sie dem Typ Xb entsprechen.

Es läßt sich am Kalottenmodell zeigen, daß die Annäherung der beiden Steroidketone im Sinne der Struktur Xb stark begünstigt ist. Die Raumerfüllung der Ringe A und B mit ihrer angulären Methylgruppe erschwert beträchtlich eine Vororientierung, wie sie die Ausbildung der Struktur Xa verlangen würde; zudem wird die Polarität der beiden CO-Gruppen dieser Orientierung entgegenwirken.

Das Kalottenmodell läßt außerdem erkennen, daß in der Struktur Xb die CO-Gruppen in den Molekülkomplex „eingebettet" sind, während ihnen in der Struktur Xa eine größere Bewegungsfreiheit zukommt. Die sterische Hinderung der Carbonylgruppen in den Lumisteroiden wird somit im Kalottenmodell der Struktur Xb unmittelbar augenfällig. Es sei außerdem daran erinnert, daß das Verhalten der Lumisteroide nur mit demjenigen Bis-benzalacetophenon (XV) vergleichbar ist, für das die entferntere Stellung der — auch dort stark behinderten — Carbonylgruppen erwiesen ist.

So fügen sich alle diese Beobachtungen zu dem Schluß, daß die Formel Xb den weitaus wahrscheinlichsten Ausdruck für die Struktur der Lumisteroide darstellt.

Wie oben bereits angedeutet wurde, ist ein Lumisteroid der Formel Xb (ebenso wie ein solches der Struktur Xa) in 6 raumisomeren Formen denkbar. In Fig. 7 ist schematisch angedeutet, wie sich diese 6 möglichen Stereoisomeren von einander unterscheiden: 1. können die Ebenen der Steranskelette auf derselben Seite oder auf verschiedenen Seiten der Vierring-Ebene stehen und

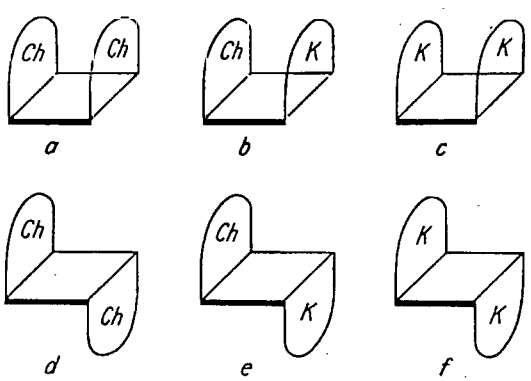


Fig. 7. Schematische Darstellung der möglichen raumisomeren Formen der Konstitutionstypen Xa bzw. Xb. Ch = Cholestan (*trans*)-Konfiguration, K = Koprostan (*cis*)-Konfiguration der Ringe A und B.

2. kann in den Steran-Skeletten selbst jeweils eine Cholestan (*trans*)- oder Koprostan (*cis*)-Verknüpfung der Ringe A und B vorliegen. Man vermag an Tetraedermodellen zu zeigen, daß sich in allen 6 Möglichkeiten das Steranskelett spannungsfrei in *cis*-Stellung an den Vierring angliedern läßt.

Wie am Beispiel des Lumiandrostenons gezeigt wurde, bildet sich bei der reduktiven Öffnung des Vierringes unter dem Einfluß von Natrium und Alkohol ausschließlich ein Derivat des Cholestans, in dem die Ringe A und B sich in *trans*-Verknüpfung befinden. Ob diese Konfiguration der Steran-Skelette innerhalb der Lumisteroidmoleküle bereits vorgebildet ist, sie also den Typen a) bzw. d) der Fig. 7 entsprechen, kann nicht entschieden werden, da die reduktive Spaltung unmittelbar an den Asymmetriezentren angreift und eine Waldensche Umkehrung möglich ist. Auch auf die Frage, ob die Ebenen der Steran-Skelette auf der gleichen oder auf verschiedenen Seiten der Vierring-Ebene stehen, können wir auf Grund unserer Experimente keine Antwort geben; sie wäre mit einer Röntgenstrukturanalyse der Lumisteroide im kristallisierten Zustand zu entscheiden.

Beschreibung der Versuche

I. Zur Kenntnis der Lumisteroide

(Bearbeitet von *Lieselotte Karlson-Poschmann*)

1. *Lumitestosteron*

150 mg Lumitestosteron-propionat[7]) wurden in 35 ccm Dioxan gelöst und mit 10 ccm 50-proc. wäßriger Kalilauge unter Rückfluß 10 Stunden gekocht. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Ausbeute 108 mg. Aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert, Schmp. 327 bis 330°, $[\alpha]_D^{21} = +32°$ (in Chloroform).

$C_{38}H_{56}O_4$	Ber. C 79,10	H 9,79
	Gef. » 78,85	» 9,74

Acetat. 40 mg Lumitestosteron wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid erhitzt; aus der anfangs klaren Lösung schied sich ein kristallisierter Niederschlag aus, der sich durch Zufügen von 1 ccm Essigsäureanhydrid nicht wieder löste. Nach 45 Min. langem Kochen wurde mit Wasser versetzt und der ausfallende Niederschlag abfiltriert. Er erweichte ab 308° und färbte sich bei 325° dunkelbraun. Aus Chloroform-Alkohol umgelöst, zeigte er eine Drehung $[\alpha]_D^{21} = +36°$.

2. *Lumiandrostenon*

a) Darstellung von Δ^4-Androstenon-(3) (Vd)

Aus Dehydro-androsteron [3β-Oxy-Δ^5-androstenon-(17)] wurde nach Wolff-Kishner durch 16-stünd. Erhitzen des Semicarbazons mit Natriumäthylat im Bombenrohr auf 175—180° Δ^5-Androstenol-(3β) vom Schmp. 131 bis 133° dargestellt. Ausbeute 95% d. Th.

10 g Androstenol wurden mit 11 g Aluminium-isopropylat und 100 ccm Cyclohexanon in 350 ccm abs. Toluol 1 Stunde gekocht. Nach Entfernen des Toluols und Cyclohexanons durch Wasserdampfdestillation wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung nacheinander mit verd. H_2SO_4, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Δ^4-Androsten-on-(3) (Vd) kristallisiert aus Alkohol oder aus Alkohol-Wasser in Nadeln vom Schmp. 104—105°. $[\alpha]_D^{19} = +110°$ (Chloroform).

$C_{19}H_{28}O$	Ber. C 83,75	H 10,37
	Gef. » 83,45	» 10,42

Δ^4-Androstenon-(3) hat ein für α,β-ungesättigte Ketone charakteristisches Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 234 mμ, $\varepsilon = 17700$ (2-proc. Lösung in Äther).

b) Bestrahlung von Δ^4-Androstenon-(3)

3 g Androstenon-(Vd) wurden in 100 ccm Hexan gelöst und $4^1/_2$ Stunden mit dem Hanauer Einsteckbrenner bestrahlt. Nach Einengen der Lösung auf die Hälfte schied sich bei längerem Stehen das Pinakon (VI, R = H) als schön kristallisierender Stoff aus, der abfiltriert und gut mit Hexan gewaschen wurde. Es sinterte bei 213° und schmolz bei 225—230°, $[\alpha]_D^9 = +71°$ (Chloroform). Ausbeute 103 mg.

$C_{38}H_{58}O_2$	Ber. C 83,45	H 10,7
	Gef. » 83,15	» 10,6

Das Pinakon läßt sich nicht umkristallisieren. Beim Umlösen aus Alkohol oder aus Chloroform-Alkohol wird Wasser abgespalten, und es scheidet sich aus der Lösung ein in Blättchen kristallisierender Kohlenwasserstoff (VII, R = H) aus, der aus Chloroform-Alkohol oder aus Cyclohexan umkristallisiert, bei 250—252° schmolz. $[\alpha]_D^{19} = -346°$ (Chloroform).

$C_{38}H_{54}$	Ber. C 89,34	H 10,66
	Gef. » 89,26	» 10,62

Das Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 313 mμ, $\varepsilon = 53800$.

Aus der Hexan-Mutterlauge der Bestrahlung schieden sich bei längerem Stehen 1,157 g eines Kristallgemisches aus, das bei 80—95° schmolz. Ein Teil des Gemisches ist in Methanol unlöslich, es kristallisierte aus Alkohol in glänzenden Blättchen vom Schmp. 289—291°; $[\alpha]_D^{21} = +24°$: Lumiandrostenon.

$C_{38}H_{56}O_2$	Ber. C 83,75	H 10,37
	Gef. » 83,77	» 10,39

Lumiandrostenon ist leicht löslich in Chloroform, ziemlich leicht in Eisessig, schwer in Alkohol und Methanol. Es zeigt in 0,025-proc. Lösung in Chloroform keine merkliche Absorption im Ultraviolett oberhalb 240 mμ.

c) Reduktion mit Natrium in Alkohol

550 mg Lumi-androstenon wurden in 70 ccm abs. Alkohol gelöst und portionsweise mit insgesamt 5 g Natrium versetzt. Nach dem Erkalten wurde Wasser zugegeben, ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Aus dem Rückstand wurde durch Verreiben mit Hexan ein Kristallisat gewonnen, das unscharf zwischen 120—123° schmolz und dessen Schmp. sich durch Umlösen aus Aceton, Hexan, Dioxan-Wasser, Aceton-Wasser nicht verändern ließ.

Das gesamte Reduktionsprodukt wurde in abs. Benzol gelöst und an Al_2O_3 adsorbiert. Durch Elution mit Benzol wurden in den ersten 4 Fraktionen von je 25 ccm 308 mg eines farblosen Öles erhalten, das mit Hexan-Aceton zur Kristallisation gebracht wurde und sich als nicht verändertes Ausgangsmaterial erwies.

Die folgenden 5 Fraktionen von je 25 ccm Benzol enthielten insgesamt 140 mg 3β-Oxy-*allo*-aetiocholan (XVI), das durch Anspritzen mit Aceton kristallisierte und nach häufigem Umlösen aus Alkohol und Alkohol-Wasser bei 147 bis 148° schmolz. (Mischprobe mit Präparat d.)

$C_{19}H_{32}O$	Ber.	C 82,53	H 11,67
	Gef.	» 82,47	» 11,57

Acetat. 20 mg wurden mit Pyridin-Essigsäureanhydrid acetyliert; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser und aus Alkohol-Wasser lag der Schmp. bei 87—88°. (Mischprobe mit Präparat d).

d) Darstellung von 3β-Oxy-*allo*-ätiocholan (XVI)

200 mg 3β-Oxy-androstanon-(17) wurden in das Semicarbazon übergeführt und dieses mit der aus 1 g Natrium und 10 ccm Alkohol dargestellten Natriumäthylatlösung im Bombenrohr 10 Stunden auf 175—178° erhitzt. Das nach Ansäuern des Reaktionsgemisches durch Ausäthern isolierte Reduktionsprodukt schmolz nach mehrfachem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 147 bis 148°. Ausbeute 130 mg.

$C_{19}H_{32}O$	Ber.	C 82,53	H 11,67
	Gef.	» 82,55	» 11,71

Acetat. 116 mg wurden mit Pyridin-Essigsäureanhydrid umgesetzt, das nicht kristallisierende Rohprodukt durch Hochvakuumdestillation gereinigt und mehrmals aus Aceton-Wasser und Alkohol-Wasser umgelöst. Schmp. 87—88°.

$C_{21}H_{34}O_2$	Ber.	C 79,18	H 10,76
	Gef.	» 79,17	» 10,55

e) Darstellung von 3-(α)-Oxy-*allo*-ätiocholan

Das aus 500 mg Androsteron bereitete Semicarbazon wurde wie oben angegeben reduziert und das Reaktionsprodukt aus Alkohol-Wasser und aus Alkohol mehrfach umkristallisiert. Schmp. 144—145°.

$C_{19}H_{32}O$	Ber.	C 82,53	H 11,67
	Gef.	» 82,43	» 11,44

II. Zur Kenntnis der Dioxene (Typus XX)

(Bearbeitet von *Gerd Failer*[24])

A. Darstellung und Eigenschaften des photochemischen Umsetzungsproduktes von Phenanthrenchinon mit Stilben[11])

1. Umsetzung von Phenanthrenchinon mit Stilben durch UV.-Licht

1,04 g Phenanthrenchinon und 0,9 g Stilben wurden in 120 ccm Benzol in einem Quarzgefäß unter Kohlendioxyd-Atmosphäre 26 Stunden mit einer Hanauer Analysenquarzlampe in 20 cm Abstand bestrahlt; nach dieser Zeit

[24]) Dissertation G. Failer, Tübingen 1948.

war alles Phenanthrenchinon gelöst. Fraktionierte Kristallisation aus Benzol lieferte neben Ausgangsmaterial weiße, prismatische Kristalle, die wiederholt aus Benzol umkristallisiert wurden. Schmp. 255°, Ausbeute 11%.

2. Umsetzung von Phenanthrenchinon mit Stilben im Sonnenlicht

3 g Stilben und 6,7 g Phenanthrenchinon (doppelter Überschuß) wurden in einem Jenaer Glaskolben in 250 ccm Benzol unter Kohlendioxyd im Mai/Juni 20 Tage dem Sonnenlicht ausgesetzt. Gegen Ende der Bestrahlung war alles Phenanthrenchinon in Lösung gegangen; es hatten sich feine, weiße Kristalle vom Schmp. 180° aus der Lösung ausgeschieden, die nicht näher untersucht wurden. Aus dem Filtrat schieden sich nach zweitägigem Stehen im Eisschrank fast farblose Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus 60 ccm Essigsäureanhydrid in Form von farblosen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 256° erhalten wurden. Ausbeute 0,75 g. Aus der Mutterlauge ließen sich nach dem Eindampfen i. V. und Umkristallisieren aus Essigsäureanhydrid weitere 1,81 g dieses Photoproduktes erhalten. Gesamtausbeute 41% (ber. auf Stilben).

Bei der Mikroschmelzpunktbestimmung (Kofler) zeigt die Verbindung ein charakteristisches Verhalten. Sie sublimiert oberhalb 230° und schlägt sich in Form länglich-rechteckiger bis annähernd quadratischer Blättchen am Deckgläschen nieder. Oberhalb 240° beobachtet man ölige Tröpfchen am Deckglas, bei 256° schmelzen die nicht umsublimierten Kristalle, und oberhalb 265° verfärbt sich die farblose Schmelze nach gelbbraun.

Das Photoprodukt ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Aether, Essigester, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Amylalkohol, Benzin, leichter löslich in Benzol, Bromoform, heißem Cyclohexan und Dioxan, leicht löslich in Pyridin, Chloroform und heißem Essigsäureanhydrid. Löslichkeit in Benzol 6,5 g/l bei 5,5°, 50 g/l bei 80°.

Die auf 2,3-Diphenylphenanthro(9′, 10′)-dihydrodioxin-(1,4) (XIII) (im folgenden als „Photoprodukt" bezeichnet) berechnete Analyse ergab:

$C_{28}H_{20}O_2$	Ber.	C 86,57	H 5,19	M 388
	Gef.	» 86,56	» 5,44	» 382 (Bromoform)

Farbreaktion. Wird die Lösung von einigen Kristallen des Photoproduktes in Tetrachlorkohlenstoff mit einigen Tropfen Antimonpentachlorid versetzt, so nimmt das Antimonpentachlorid eine tiefe violettrote Färbung an, während sich der Tetrachlorkohlenstoff vorübergehend rot färbt. Nach einigen Minuten geht der tiefe Farbton des Antimonpentachlorids in orangerot über. Bei Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel nimmt dieses einen tiefvioletten Farbton an, der längere Zeit bestehen bleibt, während sich das Antimonpentachlorid rot färbt.

Zersetzung mit konz. Schwefelsäure. 20 mg Photoprodukt wurden mit 2 ccm konz. Schwefelsäure übergossen, 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen in 10 ccm Wasser eingegossen. Nach dem Ausäthern der orangeroten Lösung, Abdampfen des Äthers und Umkristallisieren des orangefarbenen Rückstandes aus Benzol wurde dieser als Phenanthrenchinon identifiziert.

Thermische Zersetzung. 50 mg Photoprodukt wurden in einem kleinen Erlenmeyer 3 Stunden auf 260—270° erhitzt. Es wurden drei verschiedene Sublimationszonen erhalten, die getrennt abgelöst und durch Schmelz- und Mischschmp. als Ausgangsmaterial, Phenanthrenchinon und Stilben identifiziert wurden.

Hydrierungsversuch. 264,4 mg Photoprodukt wurden in 200 ccm Essigester gelöst und mit 47,5 mg Palladiumoxyd 6 Stunden mit Wasserstoff geschüttelt. Es erfolgte keine Wasserstoffaufnahme.

B. Ätherspaltung des „Photoprodukts" aus Phenanthrenchinon und Stilben

1. Spaltung mit Aluminiumbromid

390 mg Photoprodukt und 450 mg Aluminiumbromid wurden in 10 ccm Benzol gelöst und am Rückflußkühler 2 Stunden erhitzt; dann wurde mit Salzsäure versetzt und von einem braunen, harzigen Rückstand abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der ölige Rückstand nach dem Trocknen in Benzol-Benzin (2:1) gelöst und an Aluminiumoxyd (15 × 150 mm) adsorbiert. Bei der Aufarbeitung der Eluate fielen aus der mit Benzol-Benzin (2:1) gewonnenen 1. Fraktion 555 mg farblose Kristallnadeln an, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzin (60°) einen konstanten Schmp. von 209° zeigten und im Mischschmp. mit Tetraphenyläthan keine Depression zeigten. Das Tetraphenyläthan entsteht in sekundärer Reaktion aus Stilbendibromid und Benzol.

$C_{26}H_{22}$	Ber.	C 93,38	H 6,62
	Gef.	» 93,54	» 6,65

2. Spaltung mit Bromwasserstoff in Eisessig

1 g Photoprodukt wurde mit 30 ccm Bromwasserstoff/Eisessig (Schering, D 1,412/10°) im Einschlußrohr 6 Stunden auf 140° erhitzt. Die braunrote Lösung wurde von einem schwarzen Rückstand (a) (610 mg) abgetrennt und mit soviel Wasser versetzt als zur vollständigen Fällung nötig war. Der entstandene Niederschlag wurde von der Mutterlauge (b) abgetrennt, getrocknet (760 mg) und in 60 ccm Äther gelöst. Die Ätherlösung (c) wurde mit 150 ccm etwa 4-proc. Natronlauge so lange ausgeschüttelt, bis die Lauge farblos blieb. Die anfangs gelbe Ätherlösung färbte sich dabei dunkelbraun, während die Natronlauge eine stark fluoreszierende grüne Farbe annahm (Phenanthrenhydrochinon löst sich in Natronlauge mit grüner Farbe). Beim Ansäuern der alkalischen Lösung mit konz. Salzsäure trat eine weiße Fällung auf, die bei 12-stündigem Stehen eine organge-braune Färbung annahm. Der Niederschlag wurde abgetrennt und nach Umkristallisieren aus Benzol und Eisessig in Form von gelben, glänzenden Nadeln erhalten, die bei 180° sublimierten, ab 196° sinterten und bei 203° schmolzen. Die Verbindung zeigte sich im Schmelz- und Mischschmp. identisch mit Phenanthrenchinon und gab die für diese Verbindung charakteristische Reaktion mit Antimonpentachlorid in Tetrachlorkohlenstoff.

Die mit Natronlauge extrahierte Ätherlösung (c) wurde mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein rotbraun gefärbtes Kristallgemisch, das mit heißem Alkohol digeriert wurde. Die braunrote alkoholische Lösung wurde von einem dunkelbraunen Rückstand (d) abfiltriert; aus der Lösung schieden sich feine gelbe Kristalle ab, die aus Eisessig umkristallisiert und als Phenanthrenchinon identifiziert wurden.

Der Rückstand (d) wurde aus Benzol umgelöst und in weißen Kristallblättchen erhalten, die durch Umkristallisieren aus Eisessig und Benzol gereinigt wurden, ab 205° sublimierten bei 237° schmolzen und eine positive Halogenprobe lieferten; der Mischschmp. mit Stilbendibromid zeigte keine Depression. Die Substanz ließ sich durch Kochen mit Alkohol und Zinkstaub in Stilben überführen. Schmelz- und Mischschmp. 124°.

Die Mutterlauge (b) wurde auf dem Wasserbad i. V. zur Trockne abgedampft; es hinterblieb ein schwarzgefärbter Rückstand. Mit dem klaren Destillat ging

eine weiße Substanz über, die, aus Eisessig umkristallisiert, in Form von glänzenden Blättchen erhalten und durch Schmelz- und Mischschmp. als Stilben identifiziert wurde.

Der von der ursprünglichen Reaktionslösung abgetrennte schwarze Rückstand (a) wurde im Hochvakuum destilliert. Bei 10^{-3} mm und 170° erhielt man ein weißes Sublimat, das aus Äther in Form von farblosen Prismen kristallisierte und Ausgangsmaterial darstellte. Der schwarze Destillationsrückstand gab eine positive Halogenprobe, sein Schmp. lag oberhalb 320°.

C. Synthese des Photoproduktes

78 mg Kalium, 210 mg Phenanthrenhydrochinon und 340 mg Stilbendibromid wurden mit 100 mg Kupferpulver, 10 ccm abs. Alkohol und 30 ccm trockenem Dioxan unter Stickstoff-Atmosphäre in einem Bombenrohr 3 Stunden lang auf 190—200° erhitzt. Die Lösung wurde vom Kupferpulver abgetrennt und eingedampft; der Rückstand wurde mit wenig Essigsäureanhydrid aufgenommen, aus dem sich Phenanthrenchinon in goldglänzenden Kristallen ausschied.

Aus der Mutterlauge wurden 70 mg 2,3-Diphenylphenanthro-(9′,10′)-dihydrodioxin-(1,4) isoliert, die aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert wurden. Die Substanz zeigt bei der Schmelzpunktbestimmung das oben beschriebene, für das Photoprodukt charakteristische Verhalten; sie gibt die Farbreaktionen mit Antimonpentachlorid, und ihr Absorptionsspektrum zeigt volle Übereinstimmung mit dem des Photoproduktes.

D. Reduktive Spaltung des Photoproduktes mit Natrium in Alkohol

In eine Lösung von 1 g Photoprodukt in 200 g Amylalkohol wurden unter kräftigem Rühren und Erhitzen am Rückflußkühler im Verlauf von 5 Stdn. nach und nach 20 g Natrium in kleinen Stückchen eingetragen. Gegen Ende der Reaktion wurde das Natrium nur noch langsam gelöst. Das beim Erkalten fest gewordene Reaktionsgemisch wurde mit Äther in Lösung gebracht und in 1 l Wasser eingegossen. Die Amylalkohol/Ätherschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Amylalkohol/Ätherlösungen wurden mit verd. Schwefelsäure durchgeschüttelt, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf etwa 3 ccm eingeengt. Man erhielt Kristallbüschel (y), die, aus Alkohol und Eisessig umgelöst, in farblosen Nadeln anfielen (90 mg), ab 200° sublimierten, ab 220° sinterten und bei 226—227° schmolzen.

Dieses Reduktionsprodukt ist leicht löslich in Dioxan, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Essigester, Eisessig, Pyridin, heißem Alkohol und Benzin, wenig löslich in kaltem Alkohol und Benzin. Die für 2,3-Diphenyl-octahydrophenanthro-(9′,10′)-dihydrodioxin(1,4) berechnete Analyse ergab:

$C_{28}H_{28}O_2$	Ber.	C 84,81	H 7,11
	Gef.	» 84,36	» 6,84

Die Mutterlauge von (y) wurde vom restlichen Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Hochvakuum destilliert (10^{-3} bis 10^{-4} mm Hg). Aus den zwischen 60 und 100° aufgefangenen Destillaten erhielt man insgesamt 190 mg farblose Kristalle vom Schmp. 52°, die sich nach Geruch und chemischem Verhalten als identisch mit Dibenzyl erwiesen, der Mischschmp. mit Dibenzyl (Schmp. 52,5°) ergab keine Depression; die Additionsverbindung mit 1,3,5-Trinitrobenzol zeigte den in der Literatur angegebenen Schmp. von 102°.

Bei 100—130° gingen ölige Destillate über, die getrennt mit Azobenzolcarbonsäurechlorid verestert wurden, z. B.: 160 mg Öl wurden mit 6 ccm Pyridin und 600 mg Azobenzolcarbonsäurechlorid 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Äther aufgenommen und in 50 ccm 10-proc. Schwefelsäure eingegossen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung eingedampft, der Rückstand mit trockenem Benzol aufgenommen und an Aluminiumoxyd (8 × 100 mm) adsorbiert. Bei Aufarbeitung der mit Tetrachlorkohlenstoff erhaltenen Eluate wurde ein Ester isoliert, der aus Propanol in Form von orangeroten Würfeln vom Schmp. 240—241° kristallisierte: *9,10-Dioxy-octahydrophenanthren-azobenzolcarbonsäure-diester.*

$C_{40}H_{34}O_4N_4$	Ber.	C 75,69	H 5,40	N 8,83
	Gef.	» 75,92	» 5,56	» 8,55

Derselbe Ester wurde aus Phenanthrenchinon erhalten, das unter den gleichen Bedingungen wie das Photoprodukt mit Natrium in Amylalkohol (reinst, Merck) hydriert und nach entsprechender Aufarbeitung mit Azobenzolcarbonsäurechlorid verestert wurde. Der Mischschmp. beider Verbindungen zeigte keine Depression.

III. Reduktive Spaltung des Bis-benzalacetophenons

(Bearbeitet von *Peter Karlson*)

5 g Bis-benzalacetophenon vom Schmp. 225° (dargestellt durch Sonnenbelichtung von Benzalacetophenon nach Stobbe[13]) wurden in 70 ccm Alkohol gelöst und in der Siedehitze nach und nach 7 g Natrium eingetragen. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand i. V. destilliert. Zwischen 180° und 220° gingen 0,85 g Öl über.

Zur Veresterung wurde dieses Öl in 25 ccm trockenem Pyridin gelöst, mit 1,5 g Azobenzolcarbonsäurechlorid versetzt und 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde in eiskalte 10-proc. Schwefelsäure gegossen und mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, der Rückstand in wenig heißem Benzol gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Vom Niederschlag (Azobenzolcarbonsäure) wurde abgesaugt, die Mutterlauge zur Trockene gebracht und der Rückstand zur Entfernung der restlichen Azobenzolcarbonsäure und ihrer Zersetzungsprodukte in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung über Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat (100 ccm) hinterließ beim Eindampfen 1,018 g rotes Öl, das ein Gemisch verschiedener Azoester darstellt.

Die Isolierung des reinen 1,3-Diphenylpropanol(1)-azobenzol-carbonsäureesters aus diesem Öl gelang durch mehrfache Chromatographie. Die Substanz wurde in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit der fünffachen Menge Benzin versetzt, an Aluminiumoxyd nach Brockmann adsorbiert und das Chromatogramm mit Benzin-Tetrachlorkohlenstoff 4:1 entwickelt. Nach Abtrennung einer schnell wandernden gelben Komponente wurden die Eluate Nr. 4—7 (je 25 ccm) gesondert aufgefangen und die darin enthaltene Substanz (464 mg rotes Öl) einer Chromatographie an 20 g Silicagel (im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet) unterworfen. Aufgezogen wurde in Benzin-Tetrachlorkohlenstoff, eluiert mit Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff-Benzol 1:1. Aus den zuletzt eluierten Fraktionen kristallisierten 102 mg roher Azoester, dessen Reinigung durch Umlösen schwierig und verlustreich war. Das Rohkristallisat wurde deshalb nochmals an Aluminiumoxyd chromatographiert und aus den mit Benzin-

Tetrachlorkohlenstoff 1:1 eluierten Fraktionen der reine 1,3-Diphenylpropanol(1)-azobenzolcarbonsäureester erhalten. Aus Benzin oder Alkohol kristallisierte er in orangefarbigen Blättchen vom Schmp. 101—102° (Kofler); der Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat (hergestellt durch Reduktion von Benzalacetophenon und Veresterung mit Azobenzolcarbonsäurechlorid) vom Schmp. 102—103° lag bei 101—102°.

Zur Sicherung der Identität wurden von beiden Präparaten die eutektischen Schmelztemperaturen mit drei Vergleichssubstanzen im Kontaktpräparat nach Kofler[25]) bestimmt. Es ergaben sich folgende Werte:

1. Eutektikum mit Phenanthren (Schmp. 98°): Analytisches Präparat 62 bis 63°, synthet. Präparat 62—63,5°.
2. Eutektikum mit Cholesterinacetat (Schmp. 111°): Analyt. Präp. 80—81°, synth. Präp. 81—82°.
3. Eutektikum mit m-Nitrophenol (Schmp. 92°). Analyt. Präp. 70—71°, synth. Präp. 71—72°.

Durch die Übereinstimmung der eutektischen Temperaturen ist die Identität beider Präparate völlig gesichert.

$C_{28}N_{24}O_2N_2$	Ber.	C 79,97	H 5,75
Analyt. Präp.	Gef.	» 80,20	» 6,00
Synthet. Präp.	Gef.	» 79,81	» 6,08

IV. Belichtung des Benzalacetons

(Bearbeitet von *Ernst Biekert*)

Lichtquelle	Zeit	Lösungsmittel	Aufarbeitung	Isolierte Subst.
Sonne	3 Tage	abs. Alkohol	Abdest. des Lösmittels Chromatographie des Bel.-Prod.	Benzalaceton
UV-Einsteckbrenner	50 Stdn.	abs. Alkohol unter N_2	„	Benzalaceton nicht krist. Harz
„	„	Dioxan unter N_2	„	„
„	„	Benzol unter N_2	Abdest. des Benzols u. Behandeln mit Alkohol und Äther	Keine Kristallisation

Eine Belichtung ohne Lösungsmittel zeigte nach 50 Stunden teilweise Verflüssigung. Beim Erwärmen auf 50° blieben wenig lange Kristallnadeln in der Schmelze des Benzalacetons. Von diesen wurde dekantiert, das flüssige

[25]) A. Kofler, Naturwiss. **31**, 553 (1943); L. Kofler und A. Kofler, Angew. Chem. **53**, 434 (1940).

Belichtungsprodukt in Alkohol gelöst und über Nacht bei —5° belassen. Es schieden sich 65 mg Bis-benzalaceton in weißen Nadeln ab, die mit den vorher gewonnenen vereinigt und aus Alkohol umkristallisiert wurden; Schmp. 142 bis 143°. 10 mg des Stoffes in wenig $CHCl_3$ gelöst, entfärbten einen Tropfen Brom-Eisessiglösung nicht.

$(C_{10}H_{10}O)_2$	Ber.	C 82,19	H 6,90
	Gef.	» 82,18	» 6,88

Die Belichtungen wurden in Uviolglasröhrchen vorgenommen, die, in einem drehbaren Kreuz aufgehängt, langsam an dem Einsteckbrenner vorbeigedreht wurden. Der Mittlere Abstand von der Lichtquelle betrug 20 cm.

Herrn H. Dannenberg danken wir für die Aufnahme und Diskussion der UV-Spektren.

Abgeschlossen am 15. Dezember 1951

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

CHEMISCHE BERICHTE

(früher: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft)

Herausgegeben von Clemens Schöpf, Darmstadt

85. Jahrgang. 1952. Erscheint in 12 Heften. Bezugspreis DM 90.— (einschl. Jahresregister), Einzelheft DM 8.—. Gegr. 1868

Inhaltsangabe zu Heft Nr. 9 u. 10 · 84. Jahrgang 1951

Fr. Weygand u. O. A. Großkinsky, Zur Synthese von Guanin-[8-^{14}C]

R. Kuhn u. G. Quadbeck, Darstellung und Wirkung von Acetyl-Derivaten des Cysteamins

R. Kuhn u. K. Dury, 6-Acetylsalicylsäure

Fr. Cramer, Über Einschlußverbindungen, I. Mitteil.: Additionsverbindungen der Cycloamylosen

— Über Einschlußverbindungen, II. Mitteil.: Die blauen Jodadditionsverbindungen organischer Moleküle

F. Bohlmann, Konstitution und Lichtabsorption, IV. Mitteil.: Dicarbonyl-Derivate

H. Brockmann, E. H. Frhr. von Falkenhausen, R. Neeff, A. Dorlars u. G. Budde, Die Konstitution des Hypericins

Fr. Kröhnke u. M. Meyer-Delius, Neue Synthesen von Indol-Derivaten, I. Mitteil.: Eine ergiebige Isatogen-Synthese

— — Neue Synthesen von Indol-Derivaten, II. Mitteil.: Thermische Spaltung von N-Vinyl-pyridinium-Salzen

Fr. Kröhnke u. G. Jentzsch, Kondensationen von Allyl- und Cinnamyl-pyridinium-Salzen mit Aldehyden

Fr. Kröhnke, Die Kondensation von Nitrobenzyl-isochinolinium- und -chinolinium-Salzen mit aromatischen Aldehyden

K. Freudenberg, H. Dietrich u. W. Siebert, Ultrarotspektren ligninverwandter Stoffe

Fr. Nerdel u. I. Spaeth, Notiz über einige Di-*n*-alkyl-acetaldehyde

F. Bohlmann, Konstitution und Lichtabsorption, III. Mitteil.: Polyacetylenverbindungen

Ö. Kovács u. G. Fodor, Beitrag zur Synthese der Tetrahydroisochinolin-Alkaloide unter physiologischen Bedingungen

R. Tschesche u. Fr. Korte, Über Pteridine, V. Mitteil.: Die Konstitution des Ichthyopterins

R. Tschesche u. R. Fugmann, Crataegolsäure, ein neues Triterpenoid aus Crataegus oxyacantha. Ein Beitrag zur Konstitution der α-Amyrine

O. Kruber u. R. Oberkobusch, Zur Kenntnis der Dimethylnaphthaline des Steinkohlenteers

— — Über das 1-2-Benzodiphenylenoxyd im Steinkohlenteer

H. Stetter u. W. Böckmann, Darstellung eines neuen Ringsystems mit Urotropin-Struktur

R. Ratz u. M. Hess, Über die Äthylester der tri- und tetrameren *N*-Äthyl-metaphosphimsäure und den Äthylester der Triphosphornitrilsäure

H. Hellmann u. E. Renz, Synthesen in der Oxindol-Reihe; über einen anomalen Verlauf der Kondensationsreaktionen tertiärer Mannich-Basen

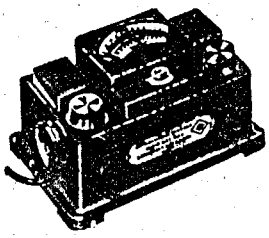
E. Schneider, Darstellung und Eigenschaften von Alkylschwefelhalogeniden

H. Grasshof, Über die Additivität der Bildungswärmen bei Kohlenwasserstoffen und die Mesomerie-Energie beim Fünfring

H.-G. Bolt, *chano*-Basen der *N*-Methylpseudobrucin-Reihe (IV. Mitteil. über Strychnos-Alkaloide)

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14–18 · Telefon 848122

PAUL WALDEN

Drei Jahrtausende Chemie

Mit 24 Porträts. Berlin 1944. Ohlwd. DM 8.—

Inhaltsübersicht: Aus den Anfängen der chemischen Technik und Alchemie. — Chemisch-technische Kenntnisse des Abendlandes vom 1. bis zum 16. Jahrh. — Paracelsus. — Deutsche Chemiker und Denker legen im 17. Jahrh. neue Fundamente zu einer wissenschaftlichen Chemie. — Anfänge der analytischen und organischen Chemie. — Alchemie vom 16. bis zum 18. Jahrh. — Die Grundlegung der messenden wissenschaftlichen Chemie um die Wende des 18. Jahrh. — Das 19. und 20. Jahrh. — Die chemische Forscherschule Liebigs.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.
ABT. SORTIMENT UND ANTIQUARIAT

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.

POLITECHNIKA BIBLIOTEKA

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 575 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1952 · Band 575 · Heft 3 · Seiten 145—241

Inhalt

Karl Freudenberg und Julius Geiger, Die Konfiguration des tertiären Kohlenstoffatoms IV. (Mit 1 Figur im Text) 145
Artur Seher, Darstellung und Eigenschaften von Derivaten der N-Vinylcarbaminsäure. (Mit 3 Figuren im Text) 153
Dietrich Jerchel, Hans Fischer und Manfred Kracht, Zur Darstellung der Benzimidazole 162
Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer, Nitroso-acyl-amine und Diazoester VII. Nitroso-caprolactam und seine Reaktionen. (Mit 1 Figur im Text) 174
Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer, Nitroso-acyl-amine und Diazoester VIII. Aliphatische Nitroso-lactame und cyclische Diazo-ester. (Mit 4 Figuren im Text) 197
Stefan Goldschmidt und Manfred Wick, Über Peptid-Synthesen I . . 217
Heinz Schulze und Wolfgang Flaig, Zur Kenntnis der Huminsäuren, IV. Mitteilung. Über die Ringsprengung mehrwertiger Phenole mit Sauerstoff in alkalischem Medium. (Mit 1 Figur im Text) 231

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 6. Februar 1952

TECH... BIBLIO...

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

575. Band

Die Konfiguration des tertiären Kohlenstoffatoms IV[1,2])

Von *Karl Freudenberg* und *Julius Geiger*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

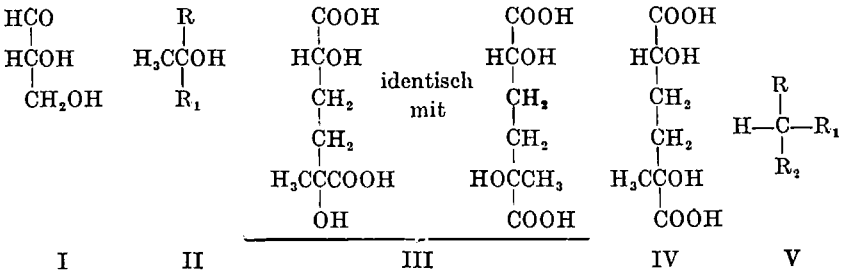
(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 2. November 1951)

Konfigurationsbestimmung ist die Herstellung der sterischen Beziehung eines Asymmetriezentrums zur Glucose oder zu dem vereinfachten Bezugsystem, dem d(+)-Glycerinaldehyd (I). Werden die 3 Kohlenstoffatome dieses Aldehyds untereinander geschrieben, das am höchsten oxydierte nach oben, so bedeutet die von E. Fischer eingeführte Schreibweise, daß das asymmetrische C-Atom in der Papierebene liegt, die beiden anderen C-Atome hinter, die anderen Substituenten (H und OH) vor ihr stehen. Die sterische Beziehung des sekundären Carbinols zu entsprechenden Aminen, Halogeniden und Thiolen ist durch den Vergleich physikalischer Eigenschaften durchgeführt worden, insbesondere mit Hilfe des Verschiebungssatzes des optischen Drehungsvermögens, der durch die Vicinalregel als zuverlässig befunden ist. Für tertiäres Carbinol (II) versagen diese Verfahren. Hier mußte die Entscheidung durch Ringbildung getroffen werden, durch die einer der Antipoden ausgeschlossen wird. Es ist derselbe Ausschluß, der im Campher trotz der Gegenwart zweier Asymmetriezentren nur ein Antipodenpaar und ein Razemat erlaubt. Auf diese Weise ist in der α,α′-Dioxy-α-methyl-adipinsäure[1]) das tertiäre Carbinol mit dem konfigurativ bekannten sekundären Carbinol in Beziehung gesetzt worden. Denn die eine dieser Säuren (III) bildet ein Dilacton, die andere (IV) nur ein Monolacton.

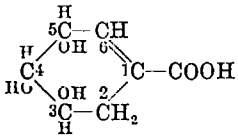
[1]) II. Abh. K. Freudenberg, W. F. Bruce und E. Gauf, Ann. **510**, 206 (1934).
[2]) III. Abh. K. Freudenberg, H. Meisenheimer, J. T. Lane und E. Plankenhorn, Ann. **543**, 162 (1940).

Dasselbe Prinzip läßt sich auf das tertiäre C-Atom, die asymmetrische Methingruppe V anwenden.

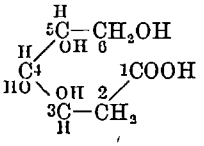


I II III IV V

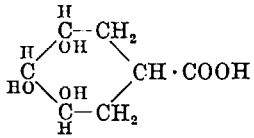
Eine frühere Arbeit ist von der Shikimisäure (VI) ausgegangen[2]). Ihre Konfiguration haben H. O. L. Fischer und G. Dangschat[3]) aufgeklärt, indem sie die Säure in Glucodesonsäure (VII) überführten. Dieselben Autoren zeigten ferner, daß die Dihydro-shikimisäure (VIII) ein δ-Lacton (IX) bildet[4]). Demnach liegen das Carboxyl der Dihydro-shikimisäure und Hydroxyl 4 auf derselben Seite des Ringes. Hierdurch ist eine andere Konfiguration für C_1 ausgeschlossen. Die Dihydro-shikimisäure bildet eine Monacetonverbindung, in der Hydroxyl 4 und 5 erfaßt sind. Wir haben seinerzeit das Hydroxyl 3 methyliert, die Acetongruppe abgespalten und die



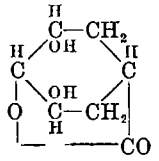
VI Shikimisäure



VII d-Glucodesonsäure



VIII Dihydro-shikimisäure



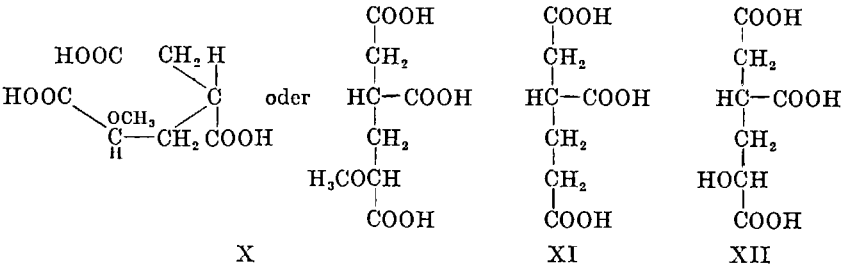
IX

Glykolgruppe oxydiert. So wurde die rechtsdrehende Methoxy-butantricarbonsäure der Konfiguration X erhalten. Ihre Überführung in die optisch aktive β-Carboxy-adipinsäure oder Butan-1,2,4-

[3]) H. O. L. Fischer und G. Dangschat, Helv. **17**, 1200 (1934); **18**, 1204, 1206 (1935); **20**, 705 (1937); G. Dangschat und H. O. L. Fischer, Biochim. Biophys. Acta **4**, 199 (1950).

[4]) In unserer früheren Arbeit (Zitat 2) steht fälschlich auf S. 163 und 164 γ-Lacton statt δ-Lacton.

tricarbonsäure (XI) ist damals nicht einwandfrei gelungen. Auch die Spaltung der synthetischen Butantricarbonsäure in ihre Antipoden war unbefriedigend. Immerhin war es wahrscheinlich, daß die Säure XI Rechtsdrehung besitzt.



X XI XII

Wir haben jetzt das Acetat des Aceton-dihydroshikimisäureesters vom Aceton befreit, das Glykol nach L. Malaprade mit Perjodsäure gespalten und nach Entfernung der Acetylgruppe ein Lacton der Oxysäure XII[5]) erhalten. In dieser wurde das Hydroxyl durch Brom und das Brom durch Wasserstoff ersetzt. Die so erhaltene Butan-1,2,4-tricarbonsäure (XI) hat die spezifische Drehung $+26{,}9^0$ (in Aceton).

Die Spaltung der synthetischen Butantricarbonsäure in die Antipoden wurde früher mit verschiedenen Alkaloiden versucht; nur mit Brucin wurden Resultate erhalten, die allerdings schwer zu reproduzieren und unvollständig waren. Auch fiel es auf, daß beim Umkristallisieren in Essigester das Razemat zurückerhalten wurde. Wir haben jetzt mit linksdrehendem Ephedrin[6]) gute Ergebnisse erzielt. Wir erhielten die rechtsdrehende Komponente und fanden sie in Übereinstimmung mit der Säure XI aus Dihydro-shikimisäure.

Damit ist die Konfiguration des tertiären C-Atoms in der Butantricarbonsäure mit der Glucose in Beziehung gesetzt, und zwar ausschließlich auf einem chemischen Wege, auf dem auch keine Waldensche Umkehrung eintreten kann. Die Überführung der Säure XI in den einfachsten optisch aktiven Kohlenwasserstoff, das Methyl-äthyl-propyl-methan (XV) behalten wir uns vor. Die rechtsdrehende Form dieses Kohlenwasserstoffs ist zwar bekannt[7]), ihre Konfiguration ist jedoch noch nicht ermittelt.

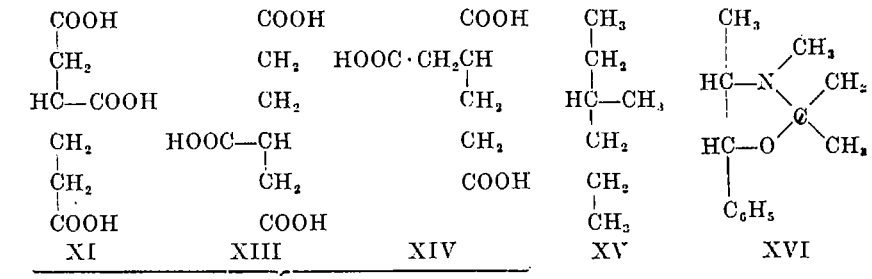
Es ist eine vollständig willkürliche Entscheidung, ob man der rechtsdrehenden Säure XI, die auch wie XIII oder XIV geschrieben

[5]) Eines der beiden Razemate dieser Lactonsäure haben offenbar K. Alder, H. Söll und H. Söll (Ann. **565**, 73 (1949)) in Händen gehabt.

[6]) Der Knoll AG. in Ludwigshafen danken wir für die Überlassung des Alkaloids.

[7]) W. Markwald, Ber. **37**, 1046 (1904); P. A. Levene und R. E. Marker, Jl. biol. Chem. **91**, 77, 405, 761 (1931); **92**, 455 (1931); **95**, 1, 153 (1932).

werden kann, das Präfix d oder l zulegen will. Wir haben früher die Bezeichnung d(+)β-Carboxy-adipinsäure vorgeschlagen, möchten aber die Zuteilung von der Drehung des entsprechenden Kohlenwasserstoffs, des Methyläthyl-propyl-methans oder 3-Methylhexans (XV) abhängig machen.



(+)-β-Carboxy-adipinsäure oder (+)-Butan-1,2,4-tricarbonsäure.

Von den drei Schreibweisen XI, XIII und XIV ist der ersten (XI), der Vorzug zu geben, weil die Kette in der längsten Ausdehnung geschrieben werden soll. Dies trifft für XIV nicht zu. Zwischen XI und XIII entscheidet zugunsten von XI der Umstand, daß die höchste Oxydationsstufe (COOH) in CH_2COOH dem Asymmetriezentrum näher liegt als in CH_2CH_2COOH. In diesem Sinne repräsentiert die Essigsäure-Gruppe die höhere Oxydationsstufe als der Propionsäure-rest und gehört obenhin.

Erwähnt sei, daß wir einer Acetonverbindung des Ephedrins (XVI) begegnet sind, die mit Säuren sehr leicht (—) Ephedrin zurückbildet.

Beschreibung der Versuche

Shikimisäure ist in den Früchten des giftigen oder japanischen Sternanis (Ilicium religiosum Siebold) in reichlicher Menge vorhanden und in einer Ausbeute von mehr als 10% isoliert worden[2,8,9]). Da diese Droge nicht zur Verfügung stand, mußten wir auf den echten oder chinesischen Sternanis (Ilicium verum) zurückgreifen, der auch Shikimisäure enthält[10,11]), wenn auch in viel geringerer Menge.

Fein gemahlener chin. Sternanis wird in dünner Schicht in einem gut belüfteten Heizschrank 12 Stunden bei 90—95° getrocknet und von einem Teil der flüchtigen Öle befreit. Das Pulver wird mit 96-proc. Alkohol 8—10 Tage kalt perkoliert. Das erste, dunkel gefärbte Drittel des Extraktes wird gesondert aufgearbeitet.

[8]) J. F. Eijkman, Trav. Chim. Pays-Bas **4**, 32 (1885).
[9]) Sze Yee Chen, Amer. Journ. Pharmac. **101**, 687 (1929).
[10]) J. F. Eijkman, Trav. Chim. Pays-Bas **5**, 299 (1886); Ber. **24**, 1278 (1891).
[11]) F. Oswald, Arch. d. Pharm. **299**, 84 (1891).

Es wird i. V. möglichst weit eingeengt. Nach 1—2 Tagen scheidet sich eine obere ölige Schicht ab, die von Zeit zu Zeit abgehebert wird. Aus der unteren rotbraunen Schicht kristallisiert in 3—4 Tagen rohe Shikimisäure. Der Rest des Extraktes liefert einen unmittelbar kristallisierenden Sirup. Die vereinigte rohe Säure wird mit Aceton verrieben, wobei sie als helles Pulver zurückbleibt. Davon werden 100 g in 650 ccm siedendem Methanol gelöst. Nach Erkalten wird mit 2 l Äther versetzt, durch ein Faltenfilter gegossen und nach Zugabe von 1—1,5 l Äther nochmals filtriert. Die Lösung wird erst bei gewöhnlichem Druck, dann i. V. auf 200 ccm eingeengt, geimpft, im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht und das Produkt aus heißem Eisessig umkristallisiert. Schmp. 184°, spez. Drehung in Wasser —182°. Ausbeute 2%.

Dihydroshikimisäure[3]). Bei der Hydrierung der Shikimisäure wird stets nur *eine* Dihydroshikimisäure (Schmp. 180°, spez. Drehung in Wasser —13,7°) erhalten. Wenn ein Derivat der Shikimisäure hydriert wurde, haben wir uns stets davon überzeugt, daß das Produkt derselben Dihydroshikimisäure zugehörte, was stets der Fall war.

Methylester[3]) aus wenig Methanol, Ausbeute 80%. Schmp. 113—114°, spez. Drehung in Alkohol —137,6°, in Aceton —153,4°.

4,5-Aceton-shikimisäure-methylester[3]). Öl. Ausbeute 80%. Spez. Drehung in Methanol —56°, in Aceton —37°. *Benzoat.* Ausbeute 85%, Sdp. 0,05 mm 185 bis 187°. Spez. Drehung in Aceton —73°.

4,5-Aceton-dihydroshikimisäure-methylester[3]). Öl. Ausbeute 80%. Spez. Drehung in Methanol +3,3°, in Aceton +21,8°.

3-Benzoyl-4,5-aceton-dihydroshikimisäure-methylester[3]) aus Aceton-dihydroshikimisäure-ester durch Benzoylierung oder aus Benzoyl-4,5-aceton-shikimisäureester durch Hydrierung. Schmp. 122°. Spez. Drehung in Aceton + 6,7°.

$C_{18}H_{22}O_6$ (334,36)	Ber.	C 64,66	H 6,63	OCH_3 9,28
	Gef.	» 64,53	» 6,64	„ 9,39

3-Benzoyl-shikimisäure-methylester[3]). 15 g 3-Benzoyl-4,5-aceton-shikimisäuremethylester werden in einem Gemisch von 50 ccm Methanol, 30 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser gelöst und 3 Stunden gekocht. Dann wird i. V. abgedampft, nach Zugabe von 100 ccm abs. Alkohol wieder i. V. konzentriert und dies noch zweimal wiederholt, bis alle Essigsäure entfernt ist. Der Rückstand wird zweimal aus je 10 ccm Methanol umkristallisiert. Ausbeute 73% d. Th. Schmp. 135°. Spez. Drehung in Aceton —135,3°.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292,3)	Ber.	C 61,63	H 5,52	OCH_3 10,62
	Gef.	» 61,66	» 5,53	„ 10,88

3-Benzoyl-dihydro-shikimisäure-methylester wurde aus seiner Acetonverbindung ebenso hergestellt (Ausbeute 75%). Er kann auch durch Hydrierung der obigen Verbindung gewonnen werden. Ausbeute 90%. Schmp. 102—103°. Spez. Drehung in Aceton —6,45°.

$C_{15}H_{18}O_6$ (294,29)	Ber.	C 61,21	H 6,17	OCH_3 10,55
	Gef.	» 61,23	» 6,38	„ 10,64

Die Substanz verbraucht, in Methanol gelöst, die erwartete Menge Perjodsäure. Der entstandene Dialdehyd bildet ein amorphes Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon. Nach der Oxydation des Dialdehyds und Abspaltung der Benzoesäure läßt sich die Benzoesäure schlecht vom übrigen Reaktionsprodukt, einer Lactonsäure, trennen. Aus diesem Grunde wurde mit den Acetylverbindungen weitergearbeitet.

3-Acetyl-4,5-aceton-shikimisäure-methylester[3]). Schmp. 76°, spez. Drehung in Aceton —60,0°.

3-Acetyl-4,5-aceton-dihydroshikimisäure-methylester. Durch Hydrierung der vorstehenden Verbindung in Methanol hergestellt. Sdp. 0,01 mm 121—122°. Öl, das zu weichen Kristallen erstarrt. Ausbeute 94% d. Th. Schmp. 56—57°, spez. Drehung in Aceton +1,8°.

Dieselbe Verbindung wurde durch Acetylieren (Pyridin+Acetanhydrid) von 4,5-Aceton-dihydroshikimisäure-methylester erhalten.

$C_{13}H_{20}O_6$ (272,29)	Ber.	OCH_3 11,39		$OCCH_3$ 15,81	
	Gef.	„ 11,34		„ 15,40	

3-Acetyl-dihydroshikimisäure-methylester. 30 g der vorstehenden Verbindung wurden im Gemisch von 50 ccm Methanol, 175 ccm Eisessig und 25 ccm Wasser 3 Stunden gekocht. Die Mischung wurde i. V. eingeengt, 3-mal mit je 100 ccm abs. Alkohol aufgenommen und jeweils eingeengt. Zuletzt wurde die Lösung nur auf $^1/_3$ des Volumens eingedampft und im Kühlschrank der Kristallisation überlassen. Die farblose Masse wurde aus 20 ccm Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 82% d. Th. Schmp. 92—94°. Spez. Drehung in Aceton —20,0°.

$C_{10}H_{16}O_6$ (232,23)	Ber.	C 51,72	H 6,94	OCH_3 13,36	$COCH_3$ 18,54
	Gef.	» 51,65	» 6,94	„ 13,21	„ 17,88

Mit Kupfersulfat in Aceton bildete sich die Ausgangsverbindung (Schmp. 56—57°) zurück.

Linksdrehendes Lacton der δ-Oxy-β-carboxy-adipinsäure (XII). In einem gesonderten Versuch wurde festgestellt, daß unter den unten mitgeteilten Bedingungen die Aufspaltung der vorstehenden Verbindung mit Perjodsäure in 30—40 Min. beendet ist.

Die Lösung von 27,9 g des Esters in 150 ccm Wasser wurde bei 0° langsam mit 250 ccm Perjodsäurelösung versetzt, die 23,1 g HJO_4 enthielt. Die Mischung blieb eine Stunde bei 20° stehen und wurde mit einer feinen Aufschlämmung von 30 g Silberacetat in 200 ccm Wasser versetzt. Das Silbersalz wurde abfiltriert, nachgewaschen und das Filtrat tropfenweise mit n-Salzsäure versetzt bis es kongosauer war. Das Chlorsilber wurde über Kohle abgesaugt und das klare farblose Filtrat bei 15 mm auf 250 ccm eingeengt. Bei 0° wurde eine Lösung von 40 g Peressigsäure (ber. 18,25 g) in 30 g Eisessig langsam zugegeben. Nach 30 Min. wurde das Kältebad entfernt. Bei Erreichen der Zimmertemperatur setzte eine lebhafte Reaktion ein, die durch Abkühlen gebremst werden mußte. Dieser Vorgang wiederholte sich noch zweimal. Nach insgesamt 24 Stunden wurde eine Stunde auf 80° erhitzt, dann bei 15 mm zum Sirup eingeengt und in soviel n-Kalilauge aufgenommen, daß die Lösung dauernd alkalisch blieb. Zum Schluß wurde 2 Stunden auf 50° erhitzt, nach dem Erkalten mineralsauer gemacht und mehrere Tage im Apparat ausgeäthert, bis die saure Lösung nicht mehr optisch aktiv war. Der Ätherextrakt wurde eingedampft, zuletzt bei 15 mm. Der bald kristallisierende Rückstand wurde erst in der Kälte, dann bei 80° i. V. über Ätznatron und Phosphorpentoxyd von Essigsäure und Wasser befreit. Schmp. 108—109°, Ausbeute 82% d. Th.

Zur Weiterverarbeitung ist die Lactonsäure genügend rein. Zur Analyse wurde aus Aceton-Benzol umkristallisiert. Schmp. 110—111°.

$[\alpha]_D^{20}$ in Aceton = $-0{,}76° \times 5/0{,}121 \times 1 = -31{,}4°$.

$C_7H_8O_6$ (188,13)	Ber.	C 44,69	H 4,28
	Gef.	» 44,60	» 4,15

Der zwischendurch auftretende Dialdehyd bildet ein amorphes Bis-2,4-dinitrophenyl-hydrazon, dessen spez. Drehung in Essigester —20° beträgt.

δ-Brom-β-carboxy-adipinsäure-trimethylester. In einem Rundkolben von 250 ccm Inhalt werden 15 g Lactonsäure mit 130 g pulverisiertem Phosphorpentabromid durchgemischt und, vor Luftfeuchtigkeit geschützt, vorsichtig erwärmt. Nach Abklingen der bald einsetzenden lebhaften Reaktion wurde noch $^1/_2$ Stunde auf 60° gehalten. Nach 24 Stunden (20°) wurde die teilweise kristallisierte Masse sehr vorsichtig in kleinen Portionen in 500 ccm Methanol (—20°) eingetragen. Die Flüssigkeit darf nicht zum Sieden kommen. Nach 24 Stunden (20°) wurde bei 15 mm auf 150 ccm eingeengt, in 500 ccm Eiswasser eingetragen und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, verd. Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand destillierte bei 145—148°/0,05 als hellgelbes Öl. Ausbeute 65% d. Th. Die spez. Drehung der Substanz, die an der bromhaltigen Gruppe nicht sterisch einheitlich sein dürfte, betrug in Aceton +7,5°.

$C_{10}H_{15}O_6Br$ (311,14) Ber. Br 25,68
Gef. « 25,10

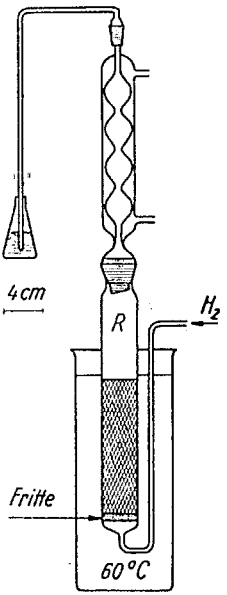


Fig. 1

Trimethylester der β-Carboxy-adipinsäure (XI). Die Reaktion wurde in der abgebildeten Apparatur ausgeführt. Im Reaktionsgefäß befanden sich Palladium-Bariumsulfat, gefälltes Calciumcarbonat und 20 g des Bromesters in 100 ccm 90-proc. Methanol. Bei 60° wurde Wasserstoff durchgeleitet, solange sich noch Kohlendioxyd bildete. Die Methanollösung wurde bei 15 mm auf 30 ccm eingeengt, mit Wasser vermischt und mehrmals mit wenig Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknung mit $CaCl_2$ wurde der Äther verdampft und der Rückstand destilliert. Der Ester ging bei 112—114°/0,02 als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute 85% d. Th. Er war frei von Brom.

$D_4^{27} = 1{,}1538$; $[\alpha]_D^{20}$ ohne Lösungsmittel = $+21{,}85°/1{,}1538 \times 1 = +18{,}9°$;
in Aceton = $+1{,}11 \times 2/0{,}1368 \times 1 = +16{,}2°$.

$C_{10}H_{16}O_6$ (232,23) Ber. OCH_3 40,09
Gef. » 39,62

(+)-β-*Carboxy-adipinsäure* (XI) aus Dihydroshikimisäure

10 g Trimethylester wurden in 150 ccm n/$_1$-Natronlauge durch Schütteln gelöst und alsdann 30 Min. auf 50° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde mit 32 ccm 5n-Schwefelsäure versetzt und im Apparat ausgeäthert. Der rasch kristallisierende Ätherrückstand wurde getrocknet, in 30 ccm Aceton gelöst und nach der Filtration und Zugabe von 30 ccm Benzol durch langsames Eindunsten abgeschieden. Die in Nadeln kristallisierende Säure wurde mit sehr wenig Äther gewaschen und i. V. bei 50—60° getrocknet. Ausbeute 71%. Sie schmilzt bei 102—103°, bei weiterem Erhitzen schäumt sie bei 118—120° auf, offenbar unter Bildung eines Anhydrides.

$C_7H_{10}O_6$ (190,15) Ber. C 44,21 H 5,30
Gef. » 44,15 » 5,33

$[\alpha]_D^{20}$ in Aceton = $+1{,}20° \times 2/0{,}0893 \times 1 = +26{,}9°$;
in n/$_1$-Natronlauge $+0{,}36° \times 2/0{,}0805 \times 1 = +8{,}9°$.

Rac. β-Carboxy-adipinsäure. Der Synthese von H. Leuchs und O. Splettstösser[12]) sowie H. Leuchs und E. Möbis[13]) wurde die einfachere von P. O.

[12]) Ber. **40**, 303 (1907)
[13]) Ber. **42**, 1228 (1909).

Tawney und E. J. Prill[14]) vorgezogen. Die Zwischenprodukte wurden nach Organic Syntheses[15]) hergestellt. Schmp. 124°.

(+)-β-*Carboxy-adipinsäure*

In der früheren Arbeit[2]) wurde die Spaltung der rac. Säure mit Brucin versucht. Die damals erhaltene Säure (+15,5°) enthält, wie wir heute aussagen können, nur 60% aktive Komponente. Bei der Wiederholung der Versuche mit Brucin zeigte sich, daß stets Gemische von Di- und Tribrucin-Salz auskristallisieren und deshalb eine systematische Trennung unmöglich ist. Trotz mehrfacher Kristallisation betrug die spez. Drehung des Brucinsalzes in Chloroform rund —50°, während das Brucinsalz der reinen rechtsdrehenden Säure aus Dihydroshikimisäure —21° dreht. Die damals angenommene Labilität der aktiven Säure bei der Umkristallisation aus Essigester wurde durch den Umstand vorgetäuscht, daß das Racemat aus diesem Lösungsmittel bevorzugt auskristallisiert. Mit (—) Ephedrin gelingt die Trennung der Antipoden. Anfänglich wurden 3 Moleküle Ephedrin·H_2O verwendet, bis sich ergab, daß stets ein Di-ephedrinsalz auskristallisierte.

Ber. für Tri-ephedrinsalz	C 64,79	H 8,08	N 6,13
„ „ Di- „	» 62,29	» 7,74	» 5,38
Gef.	» 62,32	» 8,06	» 5,47

Bei der Kristallisation aus Methanol-Aceton haben die zuerst anfallenden Fraktionen einen von 150° bis 135° fallenden Schmelzpunkt und eine ansteigende Linksdrehung (—27° bis —35° in Alkohol).

Zur erkalteten Lösung von 20 g β-Carboxy-adipinsäure und 38,5 g Ephedrin · H_2O (2 Mol) in 70 ccm warmem Methanol werden etwa 600 ccm Aceton gegeben bis eine bleibende Trübung entsteht. Diese wird durch einige Tropfen Methanol wieder aufgehoben. Nach einiger Zeit beginnt die Kristallisation. In Abständen von 2—8 Stunden wurden die Kristalle gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Nach der 6. Fraktion wurde bei 15 mm eingeengt und mit Aceton aufgenommen. So wurde eine 7. Fraktion gewonnen. Zusammengehörende Fraktionen mehrerer solcher Ansätze wurden zusammen erneut umkristallisiert und die am höchsten schmelzenden und am schwächsten drehenden Fraktionen gesammelt. Aus ihnen wurden einige Gramm Ephedrinsalz vom Schmp. 157—159° und spez. Drehungsvermögen —21,8° (in Alkohol) gewonnen. Durch erneute Umkristallisation änderten sich diese Zahlen nicht mehr.

Zum Vergleich wurde aus der (+)-β-Carboxy-adipinsäure aus Dihydroshikimisäure das Di-ephedrinsalz hergestellt. Es schmolz bei 157—158° und drehte in Alkohol —22,1°. Die Salze waren identisch (Mischschmelzpunkt).

Die Säure aus dem höher schmelzenden und schwächer drehenden Ephedrinsalz schmilzt bei schnellem Erhitzen bei 102—103° (wie die Säure aus Dihydroshikimisäure; Mischprobe) und schäumt bei 117—119° auf.

$[\alpha]_D^{21}$ in Aceton = +27,2°; in Natronlauge +9,0°.

Der Trimethylester wurde mit Diazomethan hergestellt. Sdp. 113—115°/0,02. $D_4^{25} = 1{,}154$.

$[\alpha]_D^{21}$ ohne Lösungsmittel $+21{,}96°/1{,}154 \times 1 = +19{,}03°$; in Aceton $+1{,}97° \times 2/0{,}2417 \times 1 = +16{,}3$.

Die synthetische (+)-β-Carboxy-adipinsäure ist daher mit der aus Dihydroshikimisäure gewonnenen identisch.

[14]) Am. Soc. **70**, 2828 (1949).
[15]) XIV, 38 (1934).

Die entgegengesetzte Fraktion der Ephedrinsalze schmolz bei 128—130°. Die Säure wurde in derselben Weise in Freiheit gesetzt wie aus dem Natriumsalz (s. oben) und drehte 40° nach links. Daraus wurde eine Säure vom Schmp. 110—111° und vom Drehungsvermögen —13,5° (in Aceton) erhalten. Sie ist demnach zur Hälfte mit Racemat vermischt.

Aceton-l-ephedrin (XVI). Die Lösungen von 15 g l-Ephedrin · H_2O in 300 ccm Aceton und von 5 g l-Ephedrin-hydrochlorid in 40 ccm abs. Methanol werden vereinigt und 4 Stunden gekocht. Beim Erkalten kristallisiert der größte Teil des Chlorids aus und wird entfernt. Das Filtrat wird bei 15 mm eingedampft und der kristallisierende Rückstand mit Äther aufgenommen, wobei ein Rest des Chlorids ungelöst bleibt.

Beim Verdunsten des Äthers kristallisiert die Verbindung, sie wird abgesaugt, aus 30 ccm Äther umkristallisiert und mit wenigen ccm eiskaltem Methanol gewaschen. Ausbeute 90% d. Th. Schmp. 44—45°.

$[\alpha]_D^{20}$ in Alkohol $+0{,}88 \times 5/0{,}0939 \times 2 = +23{,}4°$.

$C_{13}H_{19}ON$ (205,29)	Ber.	C 76,06	H 9,33	N 6,82
	Gef.	» 76,11	» 9,41	» 6,93

Nach der Mitteilung der Knoll-AG. besitzt die Verbindung keine beachtenswerten pharmakologischen Eigenschaften. Mit verd. Salzsäure wird sie leicht in Aceton und l-Ephedrinhydrochlorid gespalten. Die Konfiguration des l-Ephedrins[16]) ist demnach erhalten geblieben.

Herrn Dr. A. Götz und seinen Mitarbeitern danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

Darstellung und Eigenschaften von Derivaten der N-Vinyl-carbaminsäure*)

Von *Artur Seher*

(Aus dem Organ.-Chem. Institut der Techn. Hochschule Berlin-Charlottenburg und dem Institut für Pharmazie und chem. Technologie der Universität Münster i. W.)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 15. November 1951)

S. Gabriel und R. Stelzner[1]) beobachteten, daß Äthylenimin mit Schwefelkohlenstoff in lebhafter Reaktion eine unbeständige Verbindung liefert, die sie als N-vinyl-dithiocarbaminsaures Äthylenimin ansprechen. Beim Erwärmen entsteht daraus das 2-Mercapto-4,5-dihydro-thiazol (I). Das Sauerstoffanalogon dieser Verbindung,

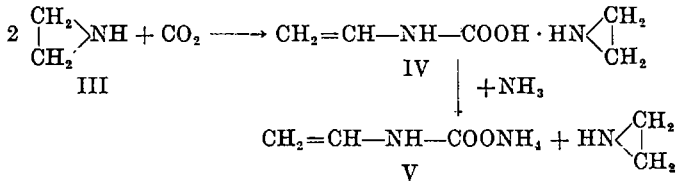
[16]) K. Freudenberg und F. Nikolai, Ann. **510**, 223 (1934).

*) Die vorliegenden Untersuchungen wurden bereits während der Jahre 1943 bis 1944 zusammen mit Herrn Prof. W. Krabbe begonnen. In Übereinstimmung mit seinem inzwischen eröffneten Nachlaß habe ich die Arbeit allein fortgeführt.

[1]) B. **28**, 2931 (1895).

2-Oxy-4,5-dihydro-oxazol (II), läßt sich aus β-Brom-äthylamin und Natriumhydrogencarbonat bei mäßiger Wärme gewinnen[2]). Nachdem beobachtet wurde, daß Äthylenimin (III) mit CO_2 ähnlich heftig reagiert wie mit CS_2, sollte versucht werden, II auch auf analogem Wege wie I darzustellen. Wird die Reaktion zwischen III und Kohlendioxyd durch intensive Kühlung gemäßigt und Feuchtigkeit ausgeschlossen, so entsteht zunächst eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. — 10°, die sich ab 0° unter CO_2-Abspaltung und starker Wärmeentwicklung in ein polymeres Öl umwandelt. Die Reaktion nimmt also einen völlig andersartigen Verlauf als bei Verwendung der entsprechenden Schwefel-Verbindung.

Die zur Bildung der kristallisierten Substanz erforderliche CO_2-Menge wurde volumetrisch bestimmt und ergab, daß 2 Mol III mit 1 Mol CO_2 reagieren. Die Verbindung hat salzartigen Charakter und liefert mit methylalkoholischem Ammoniak ein Ammoniumsalz und III. Das Ammoniumsalz gibt beim Ansäuern Kohlendioxyd ab und polymerisiert sich beim Aufbewahren langsam zu einem viskosen Öl. Es leitet sich also von einer unbeständigen Säure ab. Die wäßrige Lösung des Salzes entfärbt Kaliumpermanganat- und Brom-Lösung sofort. Die neue Verbindung zeigt also gerade die Reaktionen, deren Ausbleiben eine wesentliche Stütze für die Konstitutionsbestimmung von III darstellten[3]), und sollte demnach eine Äthylen-Bindung enthalten. Der Ablauf der Reaktion zwischen III und CO_2 und die nachfolgende Umsetzung mit Ammoniak läßt sich nach diesen Beobachtungen wie folgt deuten:



Wird die von der Salzlösung addierte Brommenge nach dieser Formulierung berechnet, so entspricht sie genau einem Mol. Die Bromierungsreaktion in absol. Methanol nimmt durch die Abspaltung von 2 Mol HBr und des gesamten organisch gebundenen Stickstoffs als Ammoniak einen unübersichtlichen Verlauf. Es entstand eine stickstoff-freie Verbindung, die bei der Destillation im Lösungsmittel blieb, sich aber durch eine deutliche Jodoform-Reaktion zu erkennen gab.

Nach den gemeinsam mit P. Hagedorn ausgeführten Rhodanierungen mit freiem Rhodan in Amylacetat wurde eine Verbin-

[2]) B. **30**, 2494 (1897) und **38**, 2410 (1905); vgl. auch L. Knorr und Rößler, B. **36**, 1281 (1903).

[3]) C. Howard und W. Marckwald, B. **28**, 2929 (1895).

dung $C_2H_2(SCN)(NH_2)$ erhalten, deren Konstitution jedoch noch nicht sichergestellt werden konnte. Wir hoffen mit Hilfe dieser Reaktion auch den Ablauf der Umsetzung mit Brom aufklären zu können.

Bei früheren Untersuchungen über Derivate des Vinylamins[4]) konnte in der Ozonolyse eine wesentliche Stütze für die Konstitution gefunden werden. Eine Ozonisation des N-vinyl-carbaminsauren Äthylenimins (IV) bei -60^0 in Chloroform ausgeführt, ergab eindeutig Formaldehyd und Formamid neben CO_2 und III:

$$\underset{\text{IV}}{CH_2{=}CH{-}NH{-}COOH \cdot HN\langle\begin{matrix}CH_2\\|\\CH_2\end{matrix}} \xrightarrow{O_3} HCHO + HCONH_2 + CO_2 + C_2H_5N$$

Die quantitative Bestimmung der Produkte zeigte, daß je 1 Mol der Spaltstücke entstanden war. Die Bildung von Formaldehyd beweist das Vorliegen einer Vinyl-Gruppe.

Die Umsetzung von III mit CO_2 führt demnach zu einer Aufsprengung des Dimethylenimin-Ringes unter Bildung eines Derivates derjenigen Verbindung, die Gabriel[5]) bei seinen Versuchen ursprünglich hatte darstellen wollen. Zur Erhärtung der hier angenommenen Konstitution wurde versucht die Doppelbindung zu hydrieren. Gegen katalytisch erregten Wasserstoff erwies sie sich indifferent. Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung von W. Krabbe[6]), daß β,β-Diphenyl-vinylamin katalytisch nicht zu hydrieren ist. Jedoch gelang in diesem Falle die Überführung in β,β-Diphenyl-äthylamin mit Alkohol und Natrium. Auf dem gleichen Wege läßt sich V in Äthylamin überführen. Die Menge des aufgenommenen Wasserstoffs wurde in der im Versuchsteil beschriebenen Apparatur volumetrisch bestimmt, und betrug genau 1 Mol, während III bei gleicher Behandlung keinen Wasserstoff bindet.

Bei der sauren Spaltung der Salze der N-Vinyl-carbaminsäure bildet sich CO_2, und es müßte das — wenigstens intermediäre — Auftreten von Vinylamin zu beobachten sein:

$$\underset{\text{V}}{CH_2{\cdot}\ CH{-}NH{-}COONH_4} + CH_3COOH \rightarrow [CH_2\ CH{-}NH_2] + CO_2 + CH_3COONH_4$$

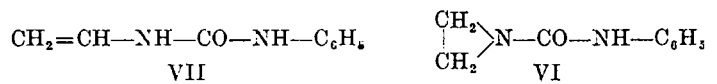
Neben der bereits beschriebenen qualitativen und quantitativen Bestimmung der Äthylen-Bindung läßt sich die prim. Amino-Gruppe durch Umsatz mit $NaNO_2$ nach van Slyke durch die Bildung der berechneten Menge N_2 nachweisen.

[4]) W. Krabbe, A. Seher und E. Polzin, B. **74**, 1901 (1941).
[5]) B. **21**, 1049 (1888) und **28**, 2929 (1895).
[6]) W. Krabbe und K.-H. Schmidt, B. **72**, 381 (1939).

Nachdem dieser Art die Konstitution der Salze der Vinylamin-N-carbonsäure geklärt werden konnte, wurde versucht, andere Derivate der Säure bzw. des Vinylamins zu gewinnen.

IV ließ sich mit Phenylisocyanat umsetzen, wobei ein Harnstoff-Gemisch entstand, das N,N-Äthylen-N′-phenyl-harnstoff (VI)[7]) und N-Vinyl-N′-phenyl-harnstoff (VII) enthielt. Das Gemisch war mit den üblichen Methoden der Kristallisation nicht zu trennen und wurde als solches untersucht. Es besitzt einen Schmp. 75°, der beim Aufbewahren im geschlossenen Gefäß im Laufe einiger Tage auf 77—78° anstieg. Die Werte der Elementaranalyse und der Molgewichtsbestimmung entsprachen der Berechnung und werden von der Schmelzpunktsänderung nicht betroffen. Das Raman-Spektrum des Harnstoff-Gemisches läßt durch eine kräftige Schwingung bei 1600 cm^{-1} das Vorliegen einer C=C-Doppelbindung erkennen. Der Gehalt an VII wurde durch Bromtitration bestimmt und beträgt 50%. Eine vergleichende Bestimmung der Wasserstoffaufnahme durch Hydrierung war nicht möglich, da der Harnstoff als Derivat des Vinylamins ebenfalls gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff indifferent ist und sich bei der Umsetzung mit Natrium und Alkohol zersetzt. Bei der Verseifung mit verd. Kalilauge bildet sich Anilin und ein Polymerisat.

Mit dem erwähnten Ansteigen des Schmp. nimmt die Fähigkeit der Bromaddition ab, bis der Harnstoff schließlich gegen essigsaure Brom-Lösung beständig wird. Nach einer jetzt erfolgten Verseifung wurde neben Anilin kein Polymerisat mehr gefunden, sondern es war III entstanden. Diese Beobachtungen lassen sich nur so verstehen, daß VII beim Aufbewahren eine Umwandlung in VI erfährt.



VII VI

Letzterer Harnstoff besitzt einen Schmp. von 82—83°, addiert in vergleichender Umsetzung kein Brom und verändert sich beim Aufbewahren nicht[7]).

IV reagiert bei — 50° in Äther mit Diazomethan und bildet einen kristallisierten Ester, der hinreichend stabil war, um aus Äther umkristallisiert werden zu können. Die Elementaranalyse und das Molgewicht stimmten mit den für N-Vinyl-methyl-urethan berechneten Werten überein. Die Verbindung unterscheidet sich deutlich von dem bereits bekannten isomeren N,N-Äthylen-methyl-urethan[8]). Bei der Umsetzung von III mit Chlorkohlensäure-methylester entsteht zunächst das bisher noch nicht beschriebene N-[β-

[7]) S. Gabriel und R. Stelzner, B. 28, 2936 (1895).
[8]) Ital. P. 381164; C. 42, II, 2732.

Chlor-äthyl]-methylurethan als farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit vom Sdp. 105—106°/18. Die Molrefraktion zeigt die erwarteten Werte. Durch 50-proc. wäßrige Kalilauge wird es in III und Methylalkohol gespalten. Gegen Säuren ist die Verbindung beständig und liefert beim Versuch einer Kjeldahl-Bestimmung keine Spur von Ammoniak. Wird die Verbindung vorsichtig mit der berechneten Menge Alkali behandelt, so geht sie in das bekannte N,N-Äthylen-methylurethan über.

Bei der thermischen Zersetzung von IV bildet sich ein Polymerisat, in dem prim. Amino-Gruppen vorhanden sind, die sowohl nach van Slyke, als auch durch Isonitril-Reaktion nachgewiesen werden können. Ferner läßt sich bei der Polymerisation etwa die Hälfte des ursprünglich angewendeten III wieder abdestillieren. Auch diese Befunde sprechen für eine intermediäre Bildung von Vinylamin. Der Ablauf der Polymerisation verlangsamt sich wesentlich, wenn IV rasch in der 6-fachen Menge Eiswasser gelöst wird. Nach der CO_2-Abspaltung gibt sich die Anwesenheit der ungesättigten Base in dieser Lösung durch die bereits bei den Salzen der N-Vinyl-carbaminsäure beschriebenen Reaktionen — Nachweis der prim. Amino-Gruppe und der Äthylenbindung — zu erkennen. Die Umsetzungen zeigen auch, daß die Base nahezu in der theoretischen Menge gebildet wird. Eine Bestimmung der Molrefraktion des Vinylamins, die im Vergleich zu früheren Untersuchungen[9]) wünschenswert wäre, war wegen des Vorliegens einer ternären Mischung nicht durchzuführen. Doch besitzt die Vinylamin-Lösung einen Brechungsindex n_D^{20} von 1,3895, während eine gleichkonzentrierte Lösung von III nur einen Index von 1,3600 aufweist.

Die geschilderten Versuche machen es wahrscheinlich, daß bei der Zersetzung von IV freies Vinylamin auftritt. Versuche, dieses in „statu nascendi" oder in der beschriebenen Lösung mit anderen Verbindungen zur Reaktion zu bringen, scheiterten bisher an seiner großen Unbeständigkeit.

So verliefen Versuche, Vinylamin z. B. mit Isopren durch eine Dien-Kondensation zu vereinigen, auch bei bester Kühlung unter Anwendung von einigen Zehntelgramm Substanz bereits unter heftigem Verpuffen. Der Umsatz mit 1,5-Dibrom-pentan trat noch in Eis-Kochsalz-Mischung so energisch ein, daß die Hauptmenge des Kolbeninhalts als Nebel entwich und nur geringe Mengen eines dunklen Harzes zurückblieben. Wurde die Reaktion durch starke Verdünnung mit Lösungsmitteln gemildert, so verlief die Polymerisation rascher als der gewünschte Umsatz, z. T. traten auch Mischpolymerisationen auf. Ebenfalls war es bisher nicht möglich, durch vorsichtiges Einengen i. V. oder Ausfrieren der Lösung das freie Vinylamin in Substanz zu isolieren, da nach einer gewissen Anreicherung in jedem Falle eine spontane Polymerisation einsetzte.

Herr Prof. H. P. Kaufmann danke ich für das Entgegenkommen bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

[9]) W. Krabbe und K.-H. Schmidt, B. 72, 381 (1939) und W. Krabbe, A. Schor und E. Polzin, B. 74, 1892 (1941).

Beschreibung der Versuche

N-vinyl-carbaminsaures Äthylenimin (IV)

1,4 g III auf —20 ÷ —30° gekühlt und trocknes CO_2 eingeleitet erstarrt nach kurzer Zeit zu einer kristallinen Masse von IV. Schmp. unscharf — 12° unter CO_2-Abspaltung. Die Schmelze polymerisiert sich unter starker Selbsterwärmung. Ausbeute an IV fast quantitativ. Reinigung durch Waschen mit tiefgekühltem Äther.

Zur quantitativen Bestimmung der CO_2-Aufnahme diente die Apparatur nach Fig. 1.

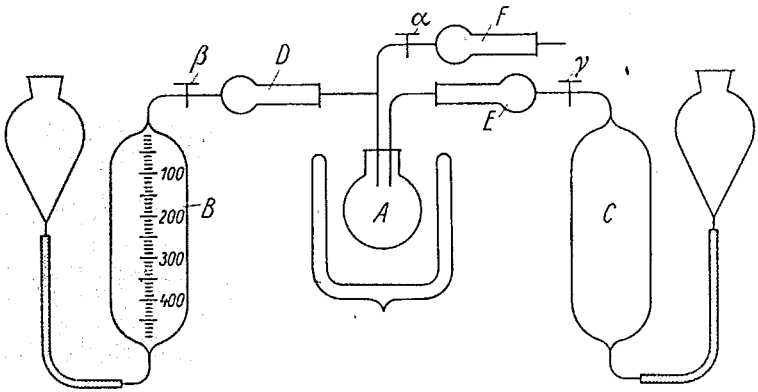


Fig. 1

III in Kolben A eingewogen wurde auf — 50° gekühlt. Die Hähne β und γ blieben verschlossen. Durch Hahn α konnte über das Natronkalk-Rohr D Druckausgleich erfolgen. Dann wurde Hahn α geschlossen und durch die geöffneten Hähne β und γ durch die $CaCl_2$-Rohre das CO_2 von B nach C gedrückt und umgekehrt. Dieser Vorgang wurde bis zur Konstanz des Restvolumens wiederholt. Die Temp. in A wurde während der exothermen Reaktion durch zusätzliche Kühlung konstant gehalten.

g Äthylenimin	CO_2-Verbr. ccm gemessen	ccm rcd.	mg gef.	mg ber.	Mol.-Verhältnis
1,0247	328 (20°) *)	301	590	524	2:1,12
1,6753	489 (20°) *)	448	876	857	2:1,02
1,6322	450 (16,5°)*)	417	818	836	2:0,98

*) 749 Torr.

Ozonspaltung

2,12 g IV wurden in 22 ccm Chloroform bei — 60° 2 Stunden mit Ozon behandelt, anschließend das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand mit Wasser 10 Min. aufgekocht. Die resultierende bräunlichrote Lösung roch stark

nach Formaldehyd und lieferte mit Dimedon einen Niederschlag von Methylendimedon, Schmp. 183° (Mischschmp. mit Vergleichspräparat zeigt keine Depression). Auf Zusatz gesätt. methanolischer Pikrinsäure-Lösung bildete sich in einem anderen Teil der Lösung III-Pikrat. Schmp. nach Umkrist. aus Methanol 142° (Mischschmp. mit III-Pikrat 142—143°). Beim Aufkochen mit 20-proc. Natronlauge entwickelte die Lösung NH_3 und zeigte nach Ansäuern den Ameisensäure-Nachweis nach Scala[10]).

Zur quantitativen Bestimmung dieser Bestandteile wurde in einem aliquoten Teil der Lösung zunächst III durch Titration mit n-HCl bestimmt. (13,2 ccm 1n-HCl = 570 mg III = 82% d. Th.) Dann wurde die neutralisierte Lösung mit H_2O_2 oxydiert[11]) und die aus dem Formaldehyd gebildete Ameisensäure titriert. (24,4 ccm 1n-NaOH = 735 mg Formaldehyd = 98% d. Th.) In einem weiteren Teil der Lösung wurde das Formamid mit 30-proc. Natronlauge verseift und das gebildete NH_3 nebst unverändertem III in 1n-HCl aufgefangen. (Verbrauch 28,9 ccm minus 13,2 ccm für das vorher bestimmte III = 15,7ccm 1n-HCl = 707 mg Formamid = 96% d. Th.)

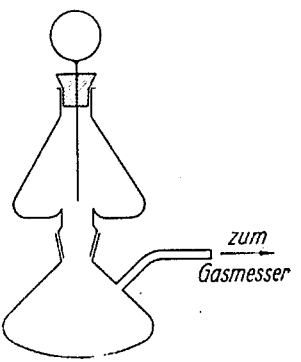


Fig. 2

Hydrierung

IV wurde in Wasser gelöst und nach Zusatz von 50 ccm Alkohol in der Apparatur nach Fig. 2 mit Natrium-Metall behandelt.

Das Hydriergefäß bestand aus 2 mit gesicherten Schliffen verbundenen Erlenmeyerkolben und war mit einem geeichten Gasometer verbunden. In den unteren Kolben wurde die Substanz eingewogen und der obere Kolben unter strömendem

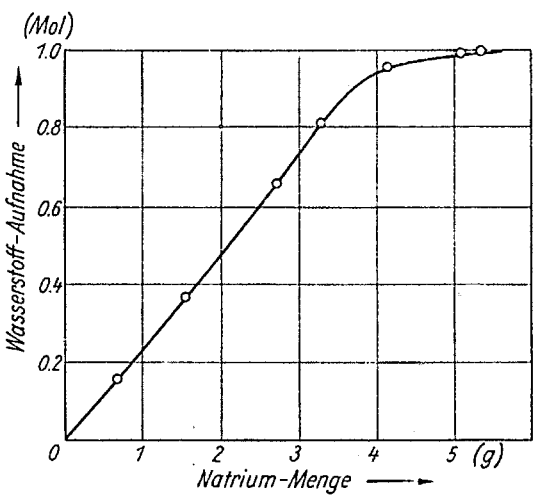


Fig. 3

[10]) G. 20, 394 (1890).

[11]) Blank und Finkenbeiner; vgl. H. Meyer: Nachw. u. Best. organ. Verb., Springer, Berlin 1933.

Stickstoff mit einer genau gewogenen Menge blanken Natriums beschickt. Nach Verschluß der Kolben durch einen Gummistopfen mit Platinnadel wurde das Natrium an dieser langsam in die Lösung eingetragen. Blindversuche ergaben das berechnete Volumen mit einer Genauigkeit von ± 5%. Anwesenheit von III verändert das Ergebnis nicht.

g Substanz	g Natrium	ccm H_2 aufgen.	
		ber.	gef.
1,34	5,90	231	232 (101%)
1,40	4,10	241	241 (100%)
2,12	5,45	364	384 (106%)

Brom-Addition. 0,460 g III mit CO_2 in IV übergeführt, wurden mit 10 ccm tiefgekühltem Methanol versetzt und bei — 44° zunächst mit einer Mischung Methanol-Eisessig 1:1 schwach angesäuert, so daß noch keine CO_2-Abspaltung eintrat. Diese Lösung entfärbte 2,41 ccm einer Brom-Lösung nach Kaufmann[12]), die 35,7 mg Br_2 im ccm enthielt; entsprechend einer Aufnahme von 1 Mol Br_2 je Mol IV.

N-Vinyl-methylurethan

4,3 g III in 30 ccm Äther gelöst, wurden, wie beschrieben, in IV übergeführt und bei — 60° mit überschüssigem Diazomethan-Gas behandelt. Die gelbliche Lösung entwickelt, besonders beim langsamen Anwärmen auf Zimmertemp., lebhaft Stickstoff. Geringe polymere Anteile wurden abfiltriert und die farblose Ätherlösung i. V. eingedampft. Farblose, an der Luft beständige Nadeln. Ausbeute 0,5 g nach Umkristallisieren aus Äther. Beim Erhitzen tritt Erweichung und Gasentwicklung ein.

$C_4H_7O_2N$	Ber.	C 47,26	H 7,00
	Gef.	» 47,55	» 6,92

N-(β-Chlor-äthyl)-methylurethan

15 g Chlorkohlensäure-methylester in 100 ccm Äther wurden unter Rückfluß tropfenweise mit einer Lösung von 15 g III in 150 ccm Äther versetzt, und die trübe Mischung bis zur Klärung im Wasserbad erhitzt. Es wurde vom Polymerisat dekantiert und fraktioniert. Sdp. 105—106°. Ausbeute nach dreimaliger Destillation 14,6 g (67% d. Th.).

$C_4H_8O_2NCl$	Ber.	C 34,88	H 5,81	N 10,18
	Gef.	» 34,62	» 5,98	» 10,15

Molgew. Ber. 137,5, Gef. 137,5.

Molekularrefraktion MR_D Gef. 30,52, Ber. 30,56. n_D^{15}: 1,4592; d_4^{15}: 1,2321.

Die alkalische Verseifung durch 1-stünd. Kochen mit der 20-fachen Menge 30-proc. Kalilauge unter Rückfluß lieferte III. Erhalten durch Überdestillieren und Fällen mit Pikrinsäure. Pikrat Schmp. 142—143°. Destillat angesäuert und erneut destilliert ergab Methanol. Mit $KMnO_4 + H_2SO_4$ zu Formaldehyd oxydiert und als Dimedon-Verbindung gefällt. Schmp. 183°.

[12]) Vgl. 2. Einheitsmethode der WIZÖF, Kadmer, Fettöle, Wachse, Harze, Wolfenbütteler Verlagsanstalt 1948, S. 32.

N-Vinyl-carbaminsaures Ammonium (V)

3 g IV werden mit 5 ccm etwa 7n-methanolischem Ammoniak übergossen. Nach erfolgter Lösung werden weitere 5 ccm NH_3-Lösung zugesetzt, wodurch Abscheidung von V eintritt. Zur Reinigung wird gründlich mit Äther gewaschen. Farblose Nadeln. Ausbeute 1,8 g (60% d. Th.). Verharzen beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur und Polymerisation beim Erhitzen ab 75° unter Gasentwicklung. Jod-Zahl (nach Kaufmann $^1/_2$ Std.) 152,1 Ber. 153,6[12]).

Bromierung. 2 g V in 20 ccm absol. Methanol aufgeschlämmt und unter Rühren 1,1 ccm Br_2 in 20 ccm absol. Methanol eingetropft. Die blaßgelbe Lösung i. V. eingedampft hinterläßt 3,6 g reines NH_4Br (argentometr. bestimmt, 100,6%). Das Destillat liefert mit Hypojodit Jodoform.

Hydrierung. Ausführung wie bei IV. 1,40 g V verbrauchten 310 ccm H_2 (104% d. Th.).

Die Bestimmung nach van Slyke ergab in verd. Essigsäure 1 NH_2-Gruppe je Mol (gef. 104% Amino-Stickstoff).

Vinylamin-Lösung

1,759 g III wurden wie beschrieben in IV übergeführt und die Kristallmasse sofort mit 6 ccm Eiswasser übergossen. Unter CO_2-Entwicklung trat Erwärmung ein. Als die Temperatur 24° erreicht hatte, wurde nochmals mit 6 ccm Wasser verdünnt. $n_D^{20} = 1{,}3895$. Nach Auffüllung mit 0,5n-Essigsäure auf 20 ccm, lieferten je 2 ccm der Lösung in der Bestimmung nach van Slyke 29,2 mg N_2 (ber. 28,6 mg). Hydrierung der Lösung s. S. 159.

N-Vinyl-N'-phenyl-harnstoff (VII)

0,5 g III wurden in IV überführt und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 1,2 g Phenylisocyanat in 5 ccm Äther versetzt. Die Harnstoff-Bildung tritt unter CO_2-Entwicklung in lebhafter Reaktion ein. Von geringen Mengen Polymerisat wird abfiltriert und der Äther eingedampft. Ausbeute 0,95 g farblose Nadeln, die aus Methanol mit Wasser umgefällt werden können.

$C_9H_{10}ON_2$	Ber.	C 66,66	H 6,17
	Gef.	» 66,34	» 6,47

Molgew. Gef. 167, Ber. 162.

Bei der Bromierung entfärbten 0,150 g des Harnstoff-Gemisches in essigsaurer Lösung 75 mg Br_2, entsprechend einem Gehalt von 50% an Harnstoff VII.

Raman-Spektrum. Kamera f:12 cm, Platte ISS, t verschieden, mit Filter, Untergrund mittel, Lösung in Äther.

$\Delta\nu$: 291(1), 471(2), 560(4), 630(4), 980(6), 1096(2), 1320(8), 1544(2), 1600(6), 1641(4) und C—H-Frequenzen.

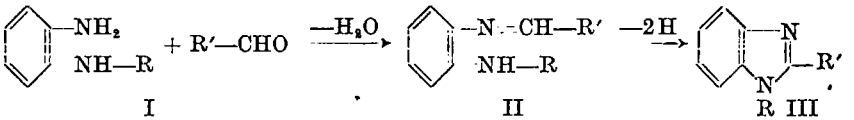
Zur Darstellung der Benzimidazole*)

Von *Dietrich Jerchel, Hans Fischer* und *Manfred Kracht***)

(Aus dem Max Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg, und dem Organisch-Chemischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz)

(Eingegangen am 7. November 1951)

Neben der Darstellung von Derivaten der Benzimidazole aus aromatischen o-Diaminen mit organischen Carbonsäuren und ihren Abkömmlingen wie Anhydride, Chloride, Ester u. a. ist deren Gewinnung aus o-Diaminen und Aldehyden (I) von besonderem Interesse. Diese letzgenannte Reaktion führt über Schiffsche Basen als Zwischenprodukte (II). Ihre Dehydrierung ergibt Benzimidazole (III).



Als Dehydrierungsmittel wurden bisher Luftsauerstoff[1]), überschüssiger Aldehyd[2]), die gebildete Schiffsche Base selbst[3]), Quecksilber(II)-oxyd[4]), Kupfer(II)-acetat[5]) und in neuerer Zeit Bleitetracetat[6]) verwendet. Das erstgenannte Verfahren lieferte schlechte Ausbeuten, die beiden nächstgenannten sind ihrer Natur gemäß ungünstig. Die Arbeit mit der Weidenhagenschen Kupfer-(II)-acetat-Methode wird dadurch erschwert, daß die nach der Dehydrierung entstehende Kupferverbindung[7]) durch H_2S zersetzt werden muß, um die freien Benzimidazole zu erhalten. Der dabei entstehende Kupfersulfid-Niederschlag neigt in manchen Fällen nach unserer Erfahrung dazu, das Reaktionsprodukt adsorptiv festzuhalten. Die Verwendung von Bleitetracetat bewährte sich sehr, jedoch ist dieses wertvolle Dehydrierungsmittel wohl für besondere Fälle vorzusehen[8]).

*) Vorgetragen von D. Jerchel bei der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Köln, am 27. September 1951.

**) Diplomarbeit M. Kracht, Mainz 1951.

[1]) O. Hinsberg, P. Koller, Ber. **29**, 1497 (1896).

[2]) O. Hinsberg, Ber. **20**, 1585 (1887).

[3]) G. B. Crippa, S. Maffei, Gazz. **71**, 194 (1941).

[4]) O. Fischer, Ber. **26**, 203 (1893); P. Jakobson, M. Jannicke, F. Meyer, Ber. **29**, 2682 (1896).

[5]) R. Weidenhagen, Ber. **69**, 2263 (1936); mit G. Train, IX. Mittlg. über Imidazole, Ber. **75**, 1936 (1942); DRP. 676196 (C 40 I 629) der I. G. Farbenindustrie-A.-G.

[6]) F. F. Stevens, J. D. Bower, Chem. Soc. **1949**, 2971; **1950**, 1722.

[7]) Zum Beispiel Additionsprodukt von Cu_2Cl_2.

[8]) Zusammenfassung "The Chemistry of the Benzimidazoles", J. B. Wright, Chem. Rev. **48**, 397 (1951).

Demgegenüber haben wir ein besonders einfaches Verfahren zur Darstellung von Benzimidazolen angewandt. Wir bedienten uns des bei der Synthese von Heterocyclen schon vielfach gebrauchten Nitrobenzols als Dehydrierungs- und zugleich Lösungsmittel. Erhitzte man das Gemisch von 1 Mol o-Diamin mit 1 Mol Aldehyd, seinem Acetal oder seiner Bisulfitverbindung — man kann in gleicher Weise die isolierte Schiffsche Base verwenden — mit überschüssigem Nitro- oder Dinitrobenzol kurze Zeit beim Siedepunkt dieses Mittels, dann entstanden die gewünschten Benzimidazole. Sie fielen häufig schon beim Abkühlen kristallin an. Durch Versetzen mit ätherischer Chlorwasserstoffsäure ließen sich die

Tab. 1
Benzimidazole nach dem Nitrobenzolverfahren dargestellt

	Schmp.	% Ausbeute
2-Phenyl-benzimidazol[9])	284—86°	85
aus der Bisulfitverbindung des Benzaldehyds		72
bei Verwendung von o-Dinitrobenzol		70
2-Furyl-benzimidazol[10])	287°	73
2-Isopropyl-benzimidazol[11])	225—26°	61
2-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-benzimidazol[12])	219—21°	57
2-Cyclohexyl-benzimidazol[13])	281—82°	70
2-Benzyl-benzimidazol[14])	185°	68
aus dem Dimethylacetal des Phenylacetaldehyds		63
2-(α-Pyridyl)-benzimidazol[15])	219°	85
2-Cyclohexyl-5,6-dimethyl-benzimidazol	221—23°	63
2-Furyl-5,6-dimethyl-benzimidazol	209—11°	57
1,2-Diphenyl-benzimidazol[16])	112—13°	89
2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol	215—16°	70
2-(2,4-Dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol	160—61°	80
2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol	221—23°	65
1-Methyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7) -dichlorbenzimidazol	187°	90
1-Methyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol	276—78°	85
2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-benzimidazol	299—300°	85
1-Benzyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol	191—92°	73

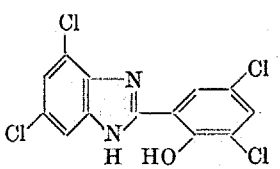
[9]) Schmelzpunkte: 280°, 285°, 287—288°, 291°, Beilstein XXIII, S. 230.
[10]) R. Weidenhagen[5]), S. 2271; Schmp. 285—286°.
[11]) R. Weidenhagen[5]), S. 2267; Schmp. 228°.
[12]) R. Weidenhagen[5]), S. 2270; Schmp. 221—222°.
[13]) M. Hartmann, L. Panizzon, Helv. **21**, 1692 (1938), Schmp. 280°. Darst. durch katalytische Hydrierung von 2-Phenyl-benzimidazol.
[14]) G. H. Hughes, F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. New Wales **71**, 209 (1938), zit. n. C **38** II 1596, Schmp. 187°.
[15]) A. Lecco, V. Ivkovic, Glasnik hemiskog drustva Kraljevine Jugoslavje **1** (1930); zit. n. C **32** I 1100. Schmp. 216—217°.
[16]) J. Biehringer, A. Busch, Ber. **35**, 1964 (1902), Schmp. 112°.

Chlorhydrate abscheiden. Die Umsetzung verlief auch glatt, wenn N-monosubstituiertes o-Diamin eingesetzt wurde. Die Ausbeuten betrugen in den von uns untersuchten Fällen zwischen 57 und 90% d. Th. Tab. 1 zeigt die auf diesem Weg dargestellten Benzimidazole[17]).

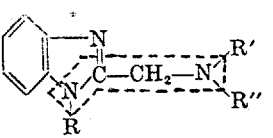
Einige der in 1- oder 2-Stellung substituierten Benzimidazole hemmten noch in geringen Konzentrationen das Wachstum verschiedener pathogener Hautpilze. So wurden z. B. für *Trichophyton granulosum* und *Mikrosporon gipseum* in dem von uns angewandten Plattentestverfahren[18]) sowohl für das 2-Phenyl- als auch für 2-Furyl- und 2-Thienyl-benzimidazol noch vollständige Unterdrückung des Wachstums bei einer Verdünnung von 1:250000 im Nährmedium festgestellt[19]).

Die Einführung von Halogen in den Benzolkern des Benzimidazols und in den in 2-Stellung eingetretenen Phenylrest, der aber gleichzeitig noch eine Hydroxylgruppe tragen muß (IV), führt zu einer Verbindung, die das Wachstum von Staphylokokken (*Staph. aureus)* noch in einer Verdünnung von 1:805000 vollständig hemmt. Diese Wachstumshemmung liegt in der gleichen Größenordnung wie diejenige von 2,2′-Dihydroxy-3,5,6,3′,5′,6′-hexachlordiphenylmethan (1:1650000), einer Substanz, welche vielfach als hochwirksames Desinfektionsmittel Verwendung findet.

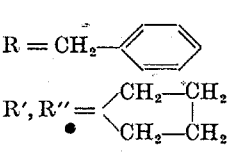
Bei Abwandlung der Konstitution der substituierten Benzimidazole unter Berücksichtigung bisher bei anderen Verbindungsklassen gewonnenen Erfahrungen[20]) erhält man wirksame Antihistaminica (allgem. Formel V)[19]).



IV



V



VI

In den zur Wirkungsprüfung angestellten Testen am Histaminkrampf des Meerschweinchendarmes und im Asthmaversuch am Meerschweinchen bewährte sich 1-Benzyl-2-pyrrolidin-methyl-benzimidazol (VI) am besten.

[17]) H. Green und A. R. Day, Am. Soc. **64**, 1173 (1942), verwendeten eine Mischung von Nitrobenzol und Kaliumäthylat-Lösung zur Umwandlung von 3-Benzalamino-4-acetylaminotoluol in 2-Phenyl-5-(bzw. 6)-methylbenzimidazol.

[18]) D. Jerchel und J. Kimmig, Ber. **83**, 277 (1950).

[19]) J. Kimmig und D. Jerchel, in Bearbe.tung.

[20]) P. P. Koelzer, Z. Naturforschg. 5b, 1 (1950); B. Idson, Chem. Rev. **47**, 307 (1950).

Um die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung erkennen zu können, wurden neben den in Tab. 1 aufgeführten eine Reihe weiterer Benzimidazole nach anderen Darstellungsverfahren synthetisiert. In Tab. 2 sind die zu diesem Zweck nach der Kupfer-II-acetat-Methode gewonnenen Benzimidazole zusammengestellt.

Tab. 2

Benzimidazole nach dem Kupfer(II)-acetat-Verfahren dargestellt

	Schmp.	% Ausbeute
2-(α-Pyridyl)-benzimidazol	215—16°	50
2-(α-Thienyl)-benzimidazol	280°	70
2-(4-Isopropylphenyl)-benzimidazol	218—19°	37
2-(4-Aminophenyl)-benzimidazol[21])	230°	70
2-(2,4-Dichlorphenyl)-benzimidazol	227—28°	65
2-Phenyl-5,6-dimethyl-benzimidazol	253°	70

Tab. 3 enthält neben zwei Imidazolen, welche aus den entsprechenden o-Diaminen mit Säureanhydrid erhalten wurden, die Benzimidazole (mit ihren Vorprodukten), welche Antihistaminwirkung zeigten. Die angeführten 2-Chlormethyl-benzimidazole konnten in guten Ausbeuten aus o-Phenylendiaminen und Chloressigsäure durch 3-stündiges Erhitzen in 4 n-Salzsäure am Rückfluß erhalten werden. Mit verschiedenen sekundären Aminen traten sie glatt in Reaktion. In gleicher Weise wurde ein Naphtho-imidazol dargestellt.

Tab. 3

Benz- und Naphtho-imidazole mit organischen Säureanhydriden und Säuren dargestellt

	Schmp.
2-(p-Tolyl)-5,6-dimethylbenzimidazol	185—86°
2-(p-Tolyl)-[naphtho-1′,2′:4,5-imidazol]	166—67°
2-Dimethylaminomethyl-benzimidazol	136—37°
2-Methylbenzylaminomethyl-benzimidazol	113°
1-Benzyl-2-chlormethyl-benzimidazol	97°
1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol	90°
1-Benzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol	71°
1-Benzyl-2-piperidylmethyl-benzimidazol	88—89°
1-Benzyl-2-cyclohexamethyleniminomethyl-benzimidazol	ölig
1-(p-Brombenzyl)-2-chlormethyl-benzimidazol	111°
1-(p-Brombenzyl)-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol	105°
1-(p-Chlorbenzyl)-2-diäthylaminomethyl-benzimidazol	120°
1-(p-Chlorbenzyl)-2-chlormethyl-benzimidazol	117°
1-(p-Chlorbenzyl)-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol	167°
1-Benzyl-2-chlormethyl-[naphtho-1′,2′:4,5-imidazol]	121—22°
1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-[naphtho-1′,2′:4,5-imidazol]	108°

[21]) O. Kym, Ber. 33, 2847 (1900).

Beschreibung der Versuche

1. Darstellungen mit Nitrobenzol als Dehydrierungsmittel

2-Phenyl-benzimidazol. Eine Lösung von 5 g o-Phenylendiamin in etwa 10 ccm Alkohol wurde auf 0° abgekühlt und langsam mit 5 g Benzaldehyd versetzt. Es bildete sich die Monobenzalverbindung des Diamins. Ohne diese Verbindung zu isolieren, versetzte man jetzt mit 15 ccm Nitrobenzol und erhitzte bis zu dessen Sdp. Dabei verdampfte der Alkohol und das bei der Bildung der Benzalverbindung entstandene Wasser. 1 Minute wurde auf der Siedetemperatur gehalten. Nach dem Abkühlen kristallisierten 7,2 g (80% d. Th.) Phenylbenzimidazol aus. Weitere 0,45 g (5% d. Th.) der Substanz konnten erhalten werden, wenn HCl-Gas in die Reaktionslösung eingeleitet und das gebildete Chlorhydrat mittels Äther ausgefällt wurde. Die Imidazolbase konnte durch Na_2CO_3-Lösung freigesetzt und aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 284—286° [9].

Wenn man den Nitrobenzol-Ansatz über 4 Stunden auf 90° erhitzte, ließ sich kein Phenylbenzimidazol isolieren. Bei Verwendung von m-Dinitrobenzol an Stelle von Nitrobenzol und kurzem Erhitzen auf 150° wurde Phenylbenzimidazol in 70-proc. Ausbeute erhalten.

2-Phenyl-benzimidazol aus der Bisulfitverbindung des Benzaldehyds

2,1 g feingepulverter Natriumbisulfitverbindung des Benzaldehyds wurden mit 1,1 g o-Phenylendiamin in etwa 20 ccm Alkohol 3 Minuten lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde heiß filtriert und mit 5 ccm Nitrobenzol versetzt. Nach einer halben Minute wurde abgekühlt; das kristallin anfallende Benzimidazol ließ sich abfiltrieren. Die Ausbeute betrug 1,4 g (72% d. Th.), Schmp. 284—285°.

2-Isopropyl-benzimidazol. Zu 5,5 g o-Phenylendiamin, suspendiert in 5 ccm Alkohol, wurden 3,5 g Isobutyraldehyd gegeben und wenige Minuten bei Zimmertemperatur gehalten. Nach dem Versetzen mit 3 ccm Nitrobenzol erwärmten wir kurz bis zum Siedepunkt dieses Lösungsmittels. Die Aufarbeitung ergab 4,2 g Isopropylbenzimidazol (61% d. Th. bezogen auf Isobutyraldehyd) vom Schmp. 225—226° [11].

2-Furyl-benzimidazol. 1 g Furfurol und 1,1 g o-Phenylendiamin wurden im Reagensglas während 5 Min. bei Zimmertemperatur gehalten. Die Bildung der Schiffschen Base wird durch die Entstehung von Wasser sichtbar. Nun wurde mit 4 ccm Nitrobenzol versetzt und die Mischung einige Minuten auf 170—180° erhitzt. Nach dem Erkalten konnte das Chlorhydrat des Furylbenzimidazols durch Einleiten von HCl-Gas und Versetzen mit Äther gewonnen werden. Durch Lösen in wenig, etwa 50° warmem Wasser und Filtration wurde es von öligen Beimengungen getrennt. Die Base wurde mit Sodalösung freigemacht, in Äther aufgenommen, getrocknet und erneut als Chlorhydrat gefällt. So wurden 1,7 g Furylbenzimidazol-chlorhydrat (73% d. Th.) gewonnen, welches sich aus Alkohol/Äther unter Zusatz von Tierkohle rein weiß mit dem Schmp. 255—256° kristallisieren ließ. Schmp. des freien Imidazols 287° [10].

2-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-benzimidazol. 5 g Vanillin und 4 g o-Phenylendiamin wurden in 30 ccm Alkohol gelöst, 3 Min. auf 60° erwärmt und nach Zugabe von 30 ccm Nitrobenzol einige Min. beim Sdp. dieses Mittels gehalten. Nach dem Abkühlen und Versetzen mit dem dreifachen Volumen an Essigester und der folgenden Aufarbeitung über das Chlorhydrat resultierten 4,5 g Benzimidazol

(57% d. Th. bezogen auf eingesetztes Vanillin), das nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser/Alkohol den Schmp. 219—221°[12]) zeigte.

2-Cyclohexyl-benzimidazol. 50 g Cyclohexylchlorid wurden in 100 ccm trock. Äther mit 12 g Mg-Spänen in Reaktion gebracht. Die so erhaltene Lösung wurde unter Kühlung tropfenweise mit 100 ccm Dimethylformamid versetzt. Danach erfolgte Zersetzung mit Eiswasser. Mit Wasserdampf ging der gebildete Hexahydrobenzaldehyd über; er wurde abgetrennt, über $CaCl_2$ getrocknet und bei 155—158°/760 mm destilliert. Ausbeute 25,5 g = 60% d. Th.

Aus 3 g o-Phenylendiamin, die mit 3,2 g Hexahydrobenzaldehyd in 12 ccm Nitrobenzol $^1/_2$ Stunde auf 200° erhitzt, sodann abgekühlt und mit ätherischer Salzsäure versetzt worden waren, entstanden 4,5 g Chlorhydrat des Benzimidazols. Die daraus durch Behandeln mit Sodalösung erhaltene Base ließ sich aus Alkohol/Wasser kristallin erhalten. Schmp. 281—282°[13]). Ausbeute 70% d. Th. Der Schmp. des Chlorhydrates lag bei 268—270°.

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ (236,6) Ber. N 11,84 Gef. N 11,64

2-Benzyl-benzimidazol. Die Reaktion von 3 g o-Phenylendiamin mit 4 g Phenylacetaldehyd in 15 ccm Nitrobenzol führte zu 4,6 g (68% d. Th., ber. auf o-Phenylendiamin) Benzyl-benzimidazol-chlorhydrat. Schmp. der Base 184 bis 185°[14]).

4,3 g Chlorhydrat wurden erhalten (63% d. Th.), wenn man an Stelle von 4 g Phenylacetaldehyd 4,5 g seines Dimethylacetals anwendete. Schmp. 203—205°.

2-(α-Pyridyl)-benzimidazol. 4 g 2-Pyridylaldehyd und 4 g o-Phenylendiamin in 15 ccm Nitrobenzol $^1/_2$ Stunde bis zum Siedepunkt erhitzt und während 5 Min. auf dieser Temperatur belassen, ergaben 2,5 g (85% d. Th.) Pyridylbenzimidazol, welches sich aus Alkohol/Wasser in Kristallschuppen vom Schmp. 219°[15]) erhalten ließ. Schmp. des Chlorhydrates 237°.

$C_{12}H_9N_3 \cdot HCl$ (231,5)	Ber.	C 62,10	H 4,35	N 18,15
	Gef.	» 62,00	» 5,24	» 18,54

2-Cyclohexyl-5,6-dimethyl-benzimidazol. 1 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol wurde in 12 ccm Nitrobenzol mit 1,2 g Hexahydrobenzaldehyd einige Minuten zum Sieden erhitzt. So ergaben sich nach der üblichen Aufarbeitung 1,2 g (63% d. Th.) Chlorhydrat der gesuchten Benzimidazolbase, welches nach der Kristallisation aus wenig Alkohol/Äther den Schmp. 284° zeigte.

$C_{15}H_{20}N_2 \cdot HCl$ (264,6) Ber. N 10,58 Gef. N 10,67

Die aus dem Chlorhydrat gewonnene Base hatte nach der Kristallisation aus Alkohol/Wasser den Schmp. 221—223°.

$C_{15}H_{20}N_2$ (228,2)	Ber.	C 78,88	H 12,28	
	Gef.	» 78,91	» 12,25	

2-Furyl-5,6-dimethyl-benzimidazol. 1,5 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol wurden mit 0,57 g Furfurol in 10 ccm Nitrobenzol 5 Min. zum Sdp. dieses Lösungsmittels erhitzt. Die Aufarbeitung führte zu 1,8 g des Benzimidazols vom Schmp. 209—211°. Kristallisation aus Alkohol/Wasser. Ausbeute 57% d. Th.

$C_{13}H_{12}N_2O$ (212,1)	Ber.	C 73,55	H 5,70	N 13,20
	Gef.	» 73,26	» 5,56	» 13,06

1,2-Diphenyl-benzimidazol. 6,4 g o-Amino-diphenylamin wurden bei Zimmertemperatur mit 3,8 g Benzaldehyd und nach 3 Min. mit 5 ccm Nitrobenzol zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung konnten durch Einleiten von HCl-Gas 10 g (94% d. Th.) Diphenyl-benzimidazol-hydrochlorid abgeschieden

werden. Nach dem Versetzen mit 2n-Sodalösung konnten wir 8,9 g (89% d. Th.) Diphenylbenzimidazol vom Schmp. 112—113°[16]) gewinnen.

2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol. 0,25 g 1,2-Diamino-4,5-dichlorbenzol[22]) wurden in 0,5 ccm Alkohol suspendiert und mit 0,15 g Benzaldehyd versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf 50° und darauffolgender Zugabe von 1 ccm Nitrobenzol erfolgte zwei Min. langes Erhitzen auf 200°. Nach dem Abkühlen und Versetzen mit ätherischer Salzsäure fiel das Hydrochlorid des Phenyldichlorbenzimidazols in glänzenden Kristallnadeln aus. Es ließen sich daraus 260 mg der analysenreinen, aus Alkohol/Wasser kristallisierten Base gewinnen. Schmp. 215—216°. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{13}H_8N_2Cl_2$ (263,1)	Ber.	C 59,34	H 3,07
	Gef.	» 59,20	» 2,94

2-(2,4-Dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol. 5 g 1,2-Diamino-3,5-dichlorbenzol wurden mit 5 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 10 ccm Nitrobenzol kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel die Benzimidazolbase aus und ließ sich aus Alkohol in Kristallen vom Schmp. 160—161° gewinnen. Ausbeute 7,4 g = 80% d. Th.

$C_{13}H_6N_2Cl_4$ (332,0)	Ber. N 8,44	Gef. N 8,28

2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol (IV). Aus 3,6 g 1,2-Diamino-3,5-dichlorbenzol und 4 g 3,5-Dichlorsalizylaldehyd bildete sich beim Erwärmen in 10 ccm Alkohol das Monoanil. Nach Zugabe von 25 ccm Nitrobenzol trat die Ringbildung ein. Es ließen sich 4,5 g des Benzimidazols vom Schmp. 232° nach der Kristallisation aus Alkohol gewinnen. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{13}H_6N_2OCl_4$ (348,0)	Ber.	C 44,86	H 1,74	N 8,05
	Gef.	» 44,37	» 1,81	» 8,17

1-Methyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol. 3,6 g 1-Methylamino-2-amino-3,5 (bzw. 4,6)-dichlorbenzol wurden in der voranstehend beschriebenen Weise zunächst in 1 ccm Alkohol mit 3,8 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in die Schiffsche Base übergeführt und diese ohne sie zu isolieren mit 15 ccm Nitrobenzol 1 Min. am Sdp. gehalten. Als Chlorhydrat wurde das gesuchte Benzimidazol aus dem Ansatz isoliert. Aus ihm ließen sich 6,3 g (90% d. Th.) der Base mit dem Schmp. 187° (aus Alkohol kristallisiert) erhalten.

$C_{14}H_8N_2Cl_4$ (346,05)	Ber.	C 48,59	H 2,33	N 8,10
	Gef.	» 49,01	» 2,38	» 7,93

1-Methyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol. 3,6 g 1-Methylamino-2-amino-3,5 (bzw. 4,6)-dichlorbenzol mit 3,8 g 3,5-Dichlorsalizylaldehyd zunächst mit etwas Alkohol auf 50—60°, weiter mit 15 ccm Nitrobenzol auf dessen Siedepunkt erhitzt, ergaben 6 g (85% d. Th.) der gesuchten Base vom Schmp. 276 –278° nach der Kristallisation aus Alkohol/Pyridin.

$C_{14}H_8OCl_4$ (362,0)	Ber. N 7,74	Gef. N 8,09

2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-benzimidazol. 5 g o-Phenylendiamin in 15 ccm Alkohol wurden mit 10 g 3,5-Dichlorsalizylaldehyd kurz zum Sieden erhitzt. Nach 5 Min. gab man 25 ccm Nitrobenzol hinzu und erhitzte während 2 Min. auf 200°. Beim Abkühlen fielen 10,5 g des Benzimidazols in weißen Blättchen

[22]) F. Weygand, A. Wacker, F. Wirth, Z. Naturforschg. 6b, 25 (1951).

vom Schmp. 299—300° aus. Weitere 1,4 g ließen sich über das Chlorhydrat durch Einleiten von HCl-Gas in die Mutterlauge gewinnen. Ausbeute 85% d. Th.

$C_{13}H_8N_2OCl_2$ (279,1)	Ber.	C 55,94	H 2,89	N 10,04
	Gef.	» 55,74	» 3,08	» 9,72
$C_{13}H_8N_2OCl_2 \cdot HCl$ (315,6)	Ber.	N 8,88	Gef.	N 9,12

1-Benzyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol. 4,6 g 1,2-Dinitro-3,5-dichlorbenzol wurden mit 2,4 g Benzylamin versetzt. Die Reaktion trat sofort unter Erwärmung ein. Die entstandene rötliche Kristallmasse wurde aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 5,7 g 1-Benzyl-2-nitro-4,6-dichlorbenzol bzw. 1-Nitro-2-benzylamino-4,6-dichlorbenzol = 95% d. Th. Schmp. 107—108°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2Cl_2$ (297,1)	Ber.	C 52,54	H 3,39	N 9,44
	Gef.	» 52,65	» 3,71	» 9,81

6 g der Nitroverbindung in 25 ccm Alkohol gelöst und mit überschüssigem (15% mehr) $SnCl_2 \cdot 2\,H_2O$ in 30 ccm konz. HCl reduziert ergaben 3,4 g Aminokörper vom Schmp. 102—103°. Kristallisation aus Alkohol. Nadeln. Ausbeute 65% d. Th.

100 mg Aminokörper wurden in 3 ccm Alkohol mit 100 mg 3,5-Dichlorsalizylaldehyd und später unter Zusatz von 3 ccm Nitrobenzol auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und die ausgefallenen Kristalle aus Alkohol/Pyridin umkristallisiert. Drusen vom Schmp. 191—192°. Ausbeute 120 mg = 73% d. Th.

$C_{20}H_{12}N_2OCl_4$ (438,15)	Ber.	C 54,82	H 2,76	
	Gef.	» 54,96	» 3,12	

II. Kupfer-II-acetat-Verfahren

2-(α-Pyridyl)-benzimidazol. 2,5 g o-Phenylendiamin wurden mit 10 g Kupfer-(II)-acetat in 40 ccm Methanol auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 2,5 g α-Pyridinaldehyd und $^1/_2$-stündigem Kochen war die Blaufärbung verschwunden. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und das Kupfer in salzsaurer Lösung als Sulfid abgetrennt. Durch Zugabe von Sodalösung fiel die Benzimidazolbase als weißer Niederschlag an, der sich aus Alkohol/Wasser kristallin mit dem Schmp. 215—216° [15]) erhalten ließ. Ausbeute 2,3 g = 50% d. Th., ber. auf eingesetzten Pyridinaldehyd.

2-(α-Thienyl)-benzimidazol. Aus 10 g Kupfer-(II)-acetat in 40 ccm Methanol und 3 g o-Phenylendiamin, unter den zuvor beschriebenen Bedingungen mit 3 g α-Thiophenaldehyd in Reaktion gebracht und aufgearbeitet, entstanden 3,8 g aus Alkohol umkristallisiertes Thienylbenzimidazol (Ausbeute 70% d. Th., ber. auf α-Thiophenaldehyd). Zur Analyse wurde das Hydrochlorid mit dem Schmp. 325° gebracht.

$C_{11}H_8N_2S \cdot HCl$ (236,7)	Ber.	C 55,81	H 3,83	N 11,84
	Gef.	» 55,91	» 3,84	» 11,55

2-(4-Isopropylphenyl)-benzimidazol. Unter den Bedingungen der Kupferacetat-Methode wurde aus 5 g o-Phenylendiamin in 300 ccm Methanol/Wasser (1:1) 20 g Kupferacetat und 5 g p-Isopropylbenzaldehyd 3 g (37% d. Th., bezogen auf eingesetzten Aldehyd) aus Alkohol/Wasser kristallisiertes Benzimidazol mit dem Schmp. 218—219° erhalten.

$C_{16}H_{16}N_2$ (236,3)	Ber.	C 81,32	H 6,48	N 11,86
	Gef.	» 80,99	» 6,13	» 11,71

2-(4-Aminophenyl)-benzimidazol. Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel von nach der Kupfer(II)-acetat-Methode gewonnenen 2-(4-Nitrophenyl)-benzimidazol (70% d. Ausbeute) ergab in fast quantitativer Ausbeute das als Chlorhydrat isolierte Aminophenyl-benzimidazol.

$C_{13}H_{11}N_3 \cdot 2\,HCl$ (284,2)	Ber.	C 54,94	H 5,33
	Gef.	» 55,21	» 4,87

Der Schmp. der Base lag bei 229—230° [23]).

2-(2,4-Dichlorphenyl)-benzimidazol. 5,5 g o-Phenylendiamin in 300 ccm Methanol mit 7,5 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 50 ccm Methanol mit 20 g Kupfer(II)-acetat 10 Min. zum Sdp. des Methanols erhitzt, ergaben nach der Entfernung des Kupfers als Sulfid 7,6 g aus Alkohol kristallisiertes Dichlorphenylbenzimidazol mit dem Schmp. 227—228°. Ausbeute 65% d. Th. ber. auf Dichlorbenzaldehyd.

$C_{13}H_8N_2Cl_2$ (268,1)	Ber.	C 59,34	H 3,07	N 10,65
	Gef.	» 58,94	» 3,19	» 10,69

2-Phenyl-5,6-dimethyl-benzimidazol. 6 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol in 300 ccm Methanol wurden nach Zusatz von 20 g Kupferacetat mit 6 g Benzaldehyd auf dem siedenden Wasserbad in Reaktion gebracht und nach dem Verschwinden der Blaufärbung wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt ließ sich aus Alkohol umkristallisieren. So konnten 7,15 g (70% d. Th.) Benzimidazol mit dem Schmp. 253° erhalten werden.

$C_{15}H_{14}N_2$ (221,1)	Ber.	C 81,36	H 6,35	
	Gef.	» 81,49	» 6,65	
$C_{15}H_{14}N_2 \cdot HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$ (267,7)	Ber.	C 67,28	H 6,02	N 10,46
	Gef.	» 67,57	» 5,87	» 10,66

III. Darstellungsverfahren mit organischen Säuren und deren Abkömmlingen

2-(p-Tolyl)-5,6-dimethylbenzimidazol. 0,5 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol wurden mit 0,7 g Toluylsäureanhydrid 5 Min. auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen ließ sich das rohe Benzimidazol aus dem Reaktionsgemisch nach kurzem Erhitzen mit Sodalösung mittels Essigester extrahieren. Durch Einleiten von HCl-Gas wurde es in sein Chlorhydrat übergeführt und so 0,2 g (20% d. Th., bezogen auf Diamino-dimethylbenzol) mit dem Schmp. 304—306° kristallisiert erhalten.

$C_{15}H_{14}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (276,7) Ber. N 10,12 Gef. N 9,90

Die aus dem analysenreinen Hydrochlorid mit 2n-NH_4OH dargestellte und aus Alkohol in Kristallnadeln erhaltene Base zeigte den Schmp. 185—186°.

2-(p-Tolyl)-(naphtho-1',2':4,5-imidazol). 15,8 g 1,2-Diaminonaphthalin und 25,4 g Toluylsäureanhydrid, 10 Min. auf 210° erhitzt, ergaben nach dem Abkühlen und Aufkochen mit 2n-Sodalösung 7 g festes Reaktionsprodukt, aus dem durch Alkoholextraktion mit Wasser 5,2 g Imidazol (20% d. Th.) in weißen Kristallen vom Schmp. 166—167° gewonnen werden konnten. Zur Analyse wurde das mit ätherischer HCl dargestellte und aus Alkohol/Äther umkristallisierte Hydrochlorid gebracht.

$C_{18}H_{14}N_2 \cdot HCl$ (294,8)	Ber.	C 73,35	H 5,13
	Gef.	» 73,62	» 5,83

[23]) O. Kym gewann diese Verbindung durch Reduktion von 1-(p-Nitrobenzoylamino)-2-aminobenzol mit dem Schmp. 235—236°.[21])

2-Methyl-benzylaminomethyl-benzimidazol. 3,3 g Chlormethylbenzimidazol[24]) wurden mit 2,4 g Methylbenzylamin auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten und der Kristallisation aus Alkohol/Wasser erhielt man die gewünschte Base. Ausbeute 3,5 g = 70% d. Th., Schmp. 113°. Zur Analyse wurde mittels ätherischer HCl das Dichlorhydrat dargestellt.

$C_{16}H_{17}N_3 \cdot 2\,HCl$ (324,2)	Ber.	C 59,26	H 5,91
	Gef.	» 59,42	» 5,84

1-Benzyl-2-chlormethyl-benzimidazol. $^1/_{10}$ Mol N-Benzyl-o-phenylendiamin-dihydrochlorid wurden mit $^2/_{10}$ Mol. Chloressigsäure 4 Stunden lang in 50 ccm 5n-HCl zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde neutralisiert, die Base ausgeäthert, die Ätherlösung getrocknet und aus ihr mit Salzsäuregas das Hydrochlorid ausgefällt. Durch Neutralisation mit 2n-Sodalösung konnte die freie Base kristallisiert gewonnen und aus Alkohol/Wasser in Würfeln vom Schmp. 97° erhalten werden. Ausbeute 75% d. Th.

$C_{15}H_{13}N_2Cl$ (256,7)	Ber.	C 70,17	H 5,10	N 10,91
	Gef.	» 70,81	» 5,26	» 10,81

1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol. 2,6 g Benzylchlormethylbenzimidazol versetzte man mit 5 ccm 35-proc. alkoholischer Dimethylaminlösung und erhitzte kurz zum Sieden. Sodann wurde mit Wasser versetzt. Das sich abscheidende Öl wurde zur Abtrennung noch anhaftenden Dimethylamins in Alkohol gelöst und erneut mit Wasser gefällt. Nach dem Einleiten von HCl-Gas kristallisierte das Dichlorhydrat. Ausbeute 2 g = 60% d. Th., Schmp. 90°.

$C_{16}H_{19}N_3 \cdot 2HCl$ (326,3)	Ber.	C 58,90	H 6,49
	Gef.	» 59,08	» 6,61

1-Benzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol (VI). Zu 2,6 g Benzylchlormethylbenzimidazol wurden 1,4 g Pyrrolidin gegeben und der Ansatz einige Minuten auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Alkohol aufgenommen, filtriert und mit Wasser ölig ausgefällt. Das Öl kristallisierte nach kurzer Zeit. Nach der Kristallisation aus Alkohol/Wasser wurden 2 g (70% d. Th.) an Pyrrolidyl-Verbindung in Nadeln vom Schmp. 71° erhalten.

$C_{19}H_{21}N_3$ (291,4)	Ber.	C 78,32	H 7,27
	Gef.	» 78,26	» 7,58

Das Chlorhydrat zeigte den Schmp. 199—201°.

$C_{19}H_{21}N_3 \cdot 2\,HCl$ (364,3)	Ber.	C 62,64	H 6,36
	Gef.	» 62,40	» 6,59

1-Benzyl-2-piperidylmethyl-benzimidazol. Zu 2,6 g 1-Benzyl-2-chlormethylbenzimidazol wurden 1,8 g Piperidin gegeben und einige Min. auf 100° erhitzt. Dann nahm man in Alkohol auf und fällte die Piperidylverbindung mit Wasser aus. Nachkristallisation aus Alkohol/Wasser. Ausbeute 2,1 g = 70% d. Th., Schmp. 88—89°.

$C_{20}H_{23}N_3$ (305,4)	Ber.	C 78,65	H 7,59	N 13,76
	Gef.	» 78,43	» 7,75	» 13,65

1-Benzyl-2-cyclohexamethyleniminomethyl-benzimidazol. Aus 1 g 1-Benzyl-2-chlormethyl-benzimidazol, welches zusammen mit 2 g Cyclohexamethylenimin einige Min. bei 50° gehalten wurde, entstand die obige Verbindung als Öl. In

[24]) G. K. Hughes, F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales **71**, 209—222 (1938); zit. n. C **38** II 1596.

Äther konnte sie als Dichlorhydrat erhalten werden vom Schmp. 177—178°. Ausbeute 1,12 g = 75% d. Th.

$C_{21}H_{25}N_3 \cdot 2\,HCl$ (294,4) Ber. N 10,66 Gef. N 10,83

1-p-Brombenzyl-2-chlormethyl-benzimidazol. 18 g o-Nitranilin wurden mit 25 g p-Brombenzylbromid[25]) 5 Min. auf 125° erhitzt, mit 2n-NaOH versetzt und zur Vertreibung von nichtumgesetztem Nitroanilin im Wasserdampfstrom destilliert. Nach dem Abkühlen kristallisierte N-(p-Brombenzyl)-o-nitroanilin und ließ sich aus Alkohol in Kristallblättchen vom Schmp. 113—114° erhalten. Ausbeute 21 g = 68% d. Th. bezogen auf eingesetztes Bromid.

$C_{13}H_{11}N_2BrO_2$ (307,1) Ber. C 50,83 H 3,58
Gef. » 50,90 » 3,62

Löste man 3 g Nitrokörper in 20 ccm Alkohol und gab diese Lösung langsam zu der Lösung von 6 g Zinnchlorür in konz. HCl bei 60°, so trat alsbald Entfärbung ein. Nach dem Versetzen mit überschüssiger NaOH wurde das entstandene Diamin ausgeäthert. Mit HCl-Gas konnten 2,1 g N-(p-Brombenzyl)-o-phenylendiamin als Hydrochlorid vom Schmp. 172—173° (nach Kristallisation aus Alkohol/Äther) erhalten werden. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{13}H_{13}N_2Br \cdot HCl$ (313,6) Ber. C 49,78 H 4,50 N 8,93
Gef. » 49,60 » 4,54 » 8,93

Schmp. der Base 76—78°.

3,2 g des Diamins wurden in 10 ccm 5n-HCl gelöst und dazu $^2/_{100}$ Mol. Chloressigsäure gegeben. Nach 5-stünd. Kochen und Versetzen mit überschüssiger Sodalösung setzte sich der Chlorkörper als Öl ab. Nach der Kristallisation aus Methanol/Wasser zeigte er einen Schmp. von 111°. Ausbeute 2,2 g = 55% d. Th.

$C_{15}H_{12}N_2BrCl$ (335,6) Ber. N 8,35 Gef. N 8,39

1-(p-Brombenzyl)-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol. 2,2 g Brombenzylchlormethylbenzimidazol wurden in 5 ccm 33-proc. alkoholischer Dimethylaminlösung kurze Zeit auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Dimethylverbindung zunächst als Öl erhalten, welches nach Anreiben mit Wasser kristallisierte. Schmp. 105°. Ausbeute 1,2 g = 50% d. Th.

$C_{17}H_{18}N_3Br$ (344,3) Ber. C 59,31 H 5,27
Gef. » 59,52 » 5,46

Aus der ätherischen Lösung ließ sich nach Einleiten von HCl ein Dichlorhydrat erhalten. Schmp. 224—226°.

$C_{17}H_{18}N_3Br \cdot 2\,HCl \cdot H_2O$ (435,2) Ber. C 46,92 H 5,10
Gef. » 46,90 » 5,22

1-(p-Chlorbenzyl)-2-chlormethyl-benzimidazol. 4 g p-Chlorbenzylbromid und 8 g o-Nitroanilin wurden in 50 ccm Chloroform 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde sodann zur Entfernung von Ausgangsmaterial einer Wasserdampfdestillation unterworfen. So ließen sich 3,5 g (64% d. Th.) N-p-Chlorbenzyl-o-nitroanilin vom Schmp. 105,5° nach Kristallisation aus heißem Alkohol erhalten.

Aus 3,5 g N-Chlorbenzyl-nitroanilin, gelöst in 60 ccm Alkohol und mit Raney-Nickel katalytisch hydriert, entstanden 2,8 g 1-p-Chlorbenzylamino-2-aminobenzol vom Schmp. 84° nach der Kristallisation aus Wasser/Alkohol.

$C_{13}H_{13}N_2Cl$ (332) Ber. N 12,07 Gef. N 12,18

[25]) Dargestellt nach K. Ziegler und P. Tiemann, Ber. **55**, 3414 (1922) aus p-Brombenzylalkohol durch Umsetzung mit PBr_5. Schmp. 63—64°.

1,6 g 1-p-Chlorbenzylamino-2-amino-benzol wurden mit 0,8 g Chloressigsäure in 20 ccm 4n-HCl 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das ausfallende, zunächst schmierige Reaktionsprodukt mußte mehrmals aus Alkohol/Wasser umkristallisiert werden. Das aus dem Chlorhydrat gewonnene 1-p-Chlorbenzyl-2-chlormethylbenzimidazol zeigte den Schmp. 117° (Zers.).

$C_{15}H_{12}N_2Cl_2$ (291,0)	Ber. C 61,86	H 4,16	N 9,62
	Gef. » 62,09	» 4,42	» 9,52

1-(p-Chlorbenzyl)-2-diäthylaminomethyl-benzimidazol. Die Umsetzung von 0,8 g dieses Chlormethylkörpers mit 1 g Diäthylamin in alkoholischer Lösung bei 50° unter Rühren führte zu 0,7 g des Reaktionsproduktes mit dem Schmp. 120°. Sein Chlorhydrat zeigte den Schmp. 158—160°.

$C_{19}H_{22}N_2Cl$ (327,8)	Ber. C 69,61	H 6,76	N 12,82
	Gef. » 69,50	» 7,00	» 12,59

1-(p-Chlorbenzyl)-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol. 7,5 g 2-Pyrrolidylmethylbenzimidazol wurden in Alkohol gelöst und in der Kälte und unter Lichtausschluß mit der wäßrigen Lösung von 6 g Silbernitrat versetzt. Das Silbersalz fällt als weiße Substanz an (6,2 g), welche zur Weiterverwendung über P_2O_5 getrocknet wurde.

6 g des Silbersalzes wurden mit 10 g p-Chlor-benzylbromid 20 Min. erhitzt bis sich der entstehende Niederschlag von AgBr nicht mehr vermehrte). In viel Äther aufgenommen und mit 2n-HCl daraus ausgeschüttelt konnten nach der Neutralisation 1,8 g Chlorbenzyl-pyrrolidylmethyl-benzimidazol gewonnen werden. Umkristallisation aus Alkohol/Wasser, Schmp. 167°.

$C_{19}H_{20}N_3Cl$ (325,6)	Ber. N 12,90	H 6,19	
	Gef. » 13,06	» 6,05	

1-Benzyl-2-chlormethyl-(naphtho-1',2':4,5-imidazol). 9,9 g ($^1/_{20}$ Mol.) N-Benzyl-α,β-naphthylendiamin wurden mit 9,45 g ($^1/_{10}$ Mol.) Chloressigsäure in 70 ccm konz. HCl 3 Stunden am Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit Sodalösung neutralisiert. So erhielten wir 5 g (60% d. Th.) an Chlormethylverbindung, die nach der Kristallisation aus Alkohol/Wasser den Schmp. 121—122° zeigte.

$C_{19}H_{15}N_2Cl$ (306,7)	Ber. C 74,39	H 4,93	N 9,13
	Gef. » 74,57	» 5,28	» 8,98

1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-(naphtho-1',2':4,5-imidazol). Aus 1 g Chlormethylverbindung und 5 ccm 33-proc. alkoholischer Dimethylaminlösung entstanden nach kurzer Erwärmung auf 50° und dem Versetzen mit kaltem Wasser 0,75 g (70% d. Th.) der Imidazolbase. Aus Alkohol/Wasser ließ sie sich in Nadeln vom Schmp. 108° gewinnen.

$C_{21}H_{21}N_3 \cdot {}^1/_2\, H_2O$ (324,4)	Ber. C 77,75	H 6,84	N 12,95
	Gef. » 77,93	» 7,34	» 12,63

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VII

Nitroso-caprolactam und seine Reaktionen

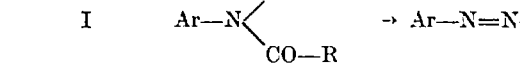
Von *Rolf Huisgen* und *Josef Reinertshofer*

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 17. November 1951)

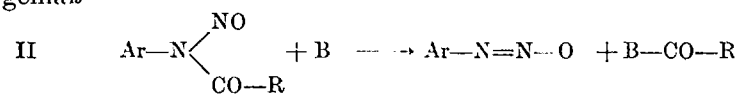
A) Nitroso-acyl-alkyl-amine und aliphatische Diazoester

Den Nitroso-acyl-*aryl*-aminen stehen zur Entfaltung der Diazo-Reaktionsweise zwei Wege offen, einmal die schon bei Raumtemperatur erfolgende Spontanisomerisierung[1]) zu Aryldiazoestern nach



I

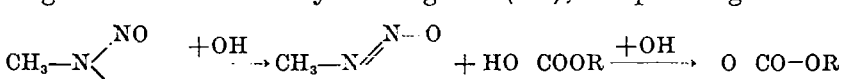
zum andern die sehr schnelle Ablösung des Acylrestes mit Basen[2]), bei der das Aryl-diazotat-ion resp. Aryl-diazo-hydroxyd entsteht gemäß



II

Die Fähigkeit der Nitroso-acyl-Derivate primärer *aliphatischer* Amine zur spontanen Acylwanderung ist offensichtlich viel geringer. Die Nitroso-acyl-*alkyl*-amine sind relativ stabile Verbindungen; die niedersten Glieder sind unter Normaldruck unzersetzt flüchtig, viele der höheren sind i. V. destillierbar.

Dagegen stehen die Nitroso-acyl-alkyl-amine den aromatischen Vertretern in der *Aktivität als Acylierungsmittel* nicht nach. Auf diese Ablösbarkeit des Acylrestes mit Basen gründet sich die präparativ wichtigste Reaktion der Nitroso-acyl-alkyl-amine, der von H. v. Pechmann[3]) entdeckte Übergang in die Diazo-alkane. Bei der Behandlung etwa des Nitroso-methyl-urethans mit Kalilauge wird zuerst der Acylrest abgelöst (III); das primär gebildete



III

[1]) R. Huisgen und G. Horeld, A. **562**, 137 (1949); R. Huisgen und L. Krause, A. **574**, 157 (1951).

[2]) R. Huisgen, A. **573**, 163 (1951).

[3]) B. **28**, 855 (1895).

Methyl-diazotat konnte von A. Hantzsch[4]) bei Verwendung hochkonz. Kalilauge gefaßt werden; normalerweise unterliegt es der Hydrolyse nach IV. Das bei der elektrolytischen Dissoziation des Methyl-diazo-hydroxyds entstehende Methyl-diazonium-kation spaltet in saurer oder neutraler Lösung sofort Stickstoff ab, wie das

$$\text{IV} \quad CH_3{-}N{=}N{-}O^{(-)} + H_2O \leftarrow \rightarrow CH_3{-}N{=}N{-}CH + OH^{(-)}$$

$$\text{V} \quad CH_3{-}N{=}N{-}OH \leftarrow \rightarrow CH_3{-}\overset{(+)}{N}{\equiv}N + OH^{(-)} \rightarrow CH_2{=}\overset{(+)}{N}{=}\overset{(-)}{N} + H_2O$$

Verhalten der Alkylamine gegenüber salpetriger Säure zeigt. Im stark alkalischen Medium wird dagegen dem Kation vom Hydroxylion ein Proton entzogen, wobei Diazomethan entsteht (V)[5]).

Wie stark die acylierende Aktivität der Nitroso-acyl-amine ist, zeigt sehr eindrucksvoll das Verhalten gegenüber einer alkoholischen Suspension von Pottasche. Die winzigen Mengen an Alkoholationen, die durch Wechselwirkung mit dem Alkalicarbonat entstehen, greifen sofort das Nitroso-acyl-amin an und übernehmen dessen Acylrest. Bei dieser Reaktion mit Pottasche in Alkohol, der die aliphatischen wie die aromatischen Vertreter[2]) der Nitroso-acylamine unterliegen, handelt es sich um einen katalytischen Typ der Acylablösung, wie das Formelschema VI zeigt. An die Acylablösung

$$\text{VI} \quad \begin{array}{l} RO^{(-)} + R'{-}N(NO)CO{-}R'' \rightarrow R'{-}N{=}N{-}O^{(-)} + RO{-}CO{-}R'' \\ R{-}N{=}N{-}O^{(-)} + ROH \leftarrow \rightarrow R{-}N{=}N{-}OH + RO^{(-)} \end{array}$$

schließt sich meist der Zerfall des Diazohydroxyds unter Stickstoffentwicklung an. Dieses schwach basische Medium genügt übrigens, um dem Methyl-diazo-hydroxyd den Weg zum Diazomethan zu öffnen. H. Meerwein[6]) baute auf dieser Reaktion des Nitrosomethyl-urethans mit Kaliumcarbonat in Alkohol eine Darstellungsweise für „nascierendes Diazomethan" auf, die erhebliche präparative Bedeutung erlangt hat[7]).

Ein bemerkenswerter *Unterschied* zwischen den Nitroso-acylverbindungen der aliphatischen und aromatischen Reihe liegt also nur in der Neigung zur spontanen Umlagerung in Diazoester, die nur bei den Derivaten der Arylamine groß ist. Den einzigen Hinweis der Literatur auf eine Acylwanderung bei Nitroso-acyl-alkylaminen scheint eine Beobachtung H. v. Pechmanns[8]) zu bieten,

[4]) A. Hantzsch und M. Lehmann, B. **35**, 897 (1902).

[5]) Die beiden Reaktionsschritte in V könnten sehr wohl auch gleichzeitig erfolgen.

[6]) DRP. 579309 (Schering-Kahlbaum); C. **1933**, II, 1758.

[7]) Ringerweiterung von Ketonen: Adamson und J. Kenner, Soc. **1939**, 181; Bildung von Diazo-ketonen: B. Eistert, Ang. Ch. **61**, 185 (1949).

[8]) B. **31**, 2640 (1898).

die Bildung von Benzyl-benzoat aus Nitroso-benzoyl-benzyl-amin in sied. Alkohol. Von der präparativen Sicherung und der Geschwindigkeitsmessung der Umlagerung von Nitroso-acyl-alkyl-aminen zu aliphatischen Diazoestern, die in unserem Arbeitskreis durchgeführt wurden, sei in einer folgenden Mitteilung die Rede. Die Umlagerung erfordert hohe Temperaturen, meist 100° und darüber. Von dieser Reaktionsträgheit und Stabilität der Nitroso-acyl-alkyl-amine fanden wir eine *Ausnahme* in den Nitrosoverbindungen cyclischer Säureamide, den *aliphatischen Nitroso-lactamen*. Die Übertragung des Formelschemas I läßt als Umlagerungsprodukt cyclische aliphatische Diazoester, eine bislang unbekannte Verbindungsklasse, erwarten.

Das als Ausgangsmaterial für Perlon L großtechnisch hergestellte ε-Caprolactam war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Bearbeitung. Über die Einwirkung salpetriger Säure konnten wir keine Angaben finden. Leitet man nitrose Gase in eine eiskalte Lösung von Caprolactam in Eisessig, dann wird glatt das Proton am Stickstoff gegen die Nitrosogruppe ausgetauscht. Beim Versetzen mit Wasser scheidet sich das Nitroso-caprolactam (VII) als gelbes Öl aus. Nach einigen Reinigungsoperationen, zum Schluß eine Tieftemperatur-Kristallisation aus Petroläther, fällt die neue Verbindung in blaßgelben Kristallen an, die bei 12,8—14° schmelzen und positive Liebermann-Reaktion geben.

Auf die große *Bereitschaft zur innermolekularen Acylwanderung* wurden wir aufmerksam anläßlich eines Darstellungsversuches der Nitrosoverbindung bei unzureichender Kühlung. Es kam zu einer stürmischen Stickstoffentwicklung, die sich auf Grund des exothermen Charakters der Reaktion zu explosionsartiger Heftigkeit steigerte. Die Untersuchung der Produkte der kontrollierten Reaktion ließ keinen Zweifel daran, daß es sich um einen Zerfall des spontan entstandenen cyclischen Diazoesters VIII handelte.

Um näheren Einblick in das Wesen der Reaktion zu erhalten, vor allem aber, um eine gefahrlose Handhabung des Nitroso-lactams zu ermöglichen, wurde zunächst

B) Die Zerfallskinetik des Nitroso-caprolactams

untersucht.

Die verd. Lösung in Benzol oder anderen neutralen Lösungsmitteln wurde in den Thermostaten eingebracht, die Freisetzung des Stickstoffs volumetrisch verfolgt; zur Lösung der Gas-Retention bedarf es energischer Rührung. Die Stickstoffentwicklung folgt streng dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung, wie die Ergebnisse der Messung in Benzol bei verschiedenen Temperaturen zeigen (Fig. 1). Tab. 1 enthält die Halbwertszeiten des Zerfalls in verschiedenen Solventien.

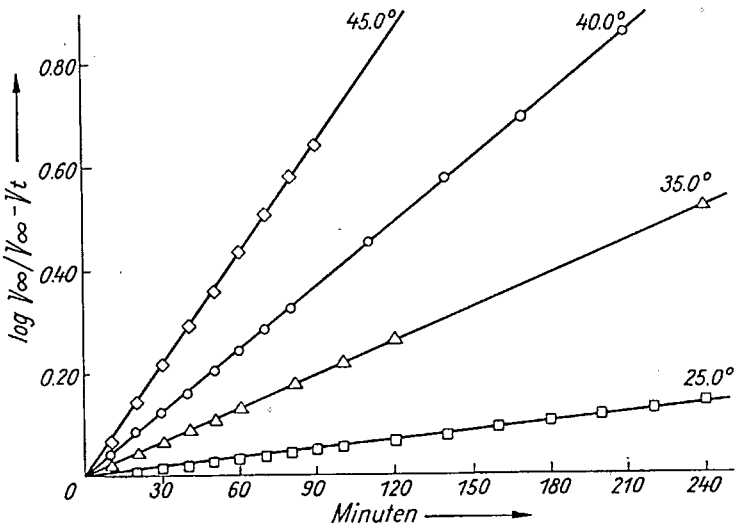
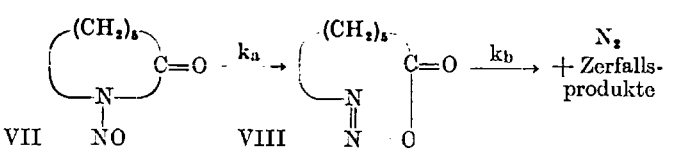


Fig. 1
Zerfall des Nitroso-caprolactams in Benzol
Azotometrische Messung

Tab. 1
Azotometrische Messung des Nitroso-caprolactam-Zerfalls

Lösungsmittel	Temp.	Halbwertszeit
Benzol	25°	500 Minuten
„	35°	136 „
„	40°	75 „
„	45°	42 „
Methanol	40°	75,5 „
Äthanol	40°	78 „
Eisessig	40°	47,7 „
„	45°	27,3 „

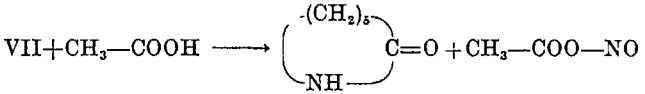
Eine Stickstoffentwicklung aus Nitroso-caprolactam ist nur im Rahmen eines mehrstufigen Reaktionssystems denkbar. Das einfachste System, das dem Reaktionsablauf gerecht wird, ist das folgende:



Solche Systeme von Folgereaktionen können bei extremer Verschiedenheit der Geschwindigkeitskonstanten die kinetischen Eigenheiten der langsameren Reaktionsstufe ungestört zeigen. Welche Stufe wird nun als die RG-bestimmende bei der Messung erfaßt, die Bildung oder der Zerfall des Diazoesters?

Bei den Nitroso-acyl-*aryl*-aminen vollzieht sich der Übergang in Aryl-diazo-ester im Rahmen einer Zeitreaktion, der sich der Zerfall des Diazoesters als unmeßbar schnelle Stufe anschließt[1]). Für gleichartige Verhältnisse im hier untersuchten Fall spricht die Lösungsmittel- Unabhängigkeit der RG (Benzol, Methanol, Äthanol in Tab. 1), die in der Isomerisierung des Nitroso-acet-anilids eine Parallele findet. Nur mit $k_a \ll k_b$ vereinbar ist auch die Tatsache, daß die Liebermannsche Nitroso-Reaktion bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung positiv bleibt. Für einen großen Wert von k_b spricht schließlich auch das chemische Gefühl: Der cyclische Diazoester VIII muß eine instabile, zerfallsfreudige Verbindung sein.

Auch zur Klärung der abweichenden Zerfallsgeschwindigkeit des Nitrosocaprolactams in Eisessig (Tab. 1) kann auf die Reaktion des Nitroso-acet-anilids mit Carbonsäuren[9]) verwiesen werden. In Eisessig tritt mit der Umlagerung in den Diazoester eine Entnitrosierung des Nitroso-lactams in Konkurrenz, bei der es sich um eine Umkehr der Bildungsreaktion des Nitrosokörpers handelt:



Die Daten der Tab. 2 bieten zwei Möglichkeiten zur unabhängigen Ermittlung von k_a/k_c, dem Verhältnis der RG-Konstanten der Umlagerung zur pseudo-

Tab. 2
Zerfall von Nitroso-caprolactam bei 45°

Lösungsmittel	Stickstoffausbeute	$k \cdot min^{-1}$
Benzol	100%	0,0165
Eisessig	66%	0,0253

monomolekularen Konstanten der Entnitrosierung. Die Verteilung des Nitrosokörpers auf die beiden Reaktionswege entspricht dem Verhältnis der RG-Konstanten, also

$$k_a/k_c = \%N_2/(100 - \%N_2) = 1{,}94.$$

In einem solchen Simultansystem erfolgen beide Teilreaktionen mit einer RG-Konstanten, die der Summe $k_a + k_c$ entspricht. Der wirkliche k_a-Wert für Eisessig ist natürlich nicht bekannt; verwendet man in Anbetracht der geringen Lösungsmittel-Abhängigkeit den in Benzol gefundenen Wert, so ergibt sich:

$$k_c = 0{,}0088 \cdot min^{-1}, \text{ mithin } k_a/k_c = 1{,}87.$$

Die Übereinstimmung des auf unabhängigen Wegen ermittelten Verhältnisses spricht für die Richtigkeit der Deutung mit Simultansystem. Auch in Eisessig hat somit die RG-Konstante der Acylwanderung praktisch den gleichen Wert

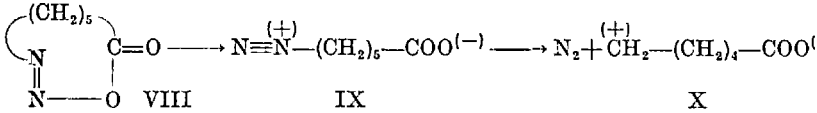
[9]) R. Huisgen, A. 574, 184 (1951).

wie in Benzol oder Alkohol. Wäre übrigens $k_a \gg k_b$, so würde eine simultane Entnitrosierung die Brutto-RG überhaupt nicht beeinflussen; auch hier also ein weiteres Argument für die Acylwanderung als RG-bestimmende Stufe.

C) Umsetzungen des cyclischen Diazoesters aus Nitroso-caprolactam

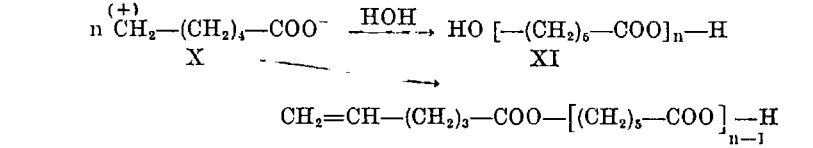
Die warme benzolische Zerfallslösung des Nitroso-lactams hinterläßt nach dem Abziehen des Lösungsmittels ein in Alkalien lösliches hochviskoses Öl, das sich als *Polyester der ε-Oxy-capronsäure* erweist. Der Umsatz mit Hydrazin liefert nämlich das bekannte ε-Oxy-capronsäure-hydrazid.

Der Bildungsweg des Polyesters dürfte folgendermaßen zu beschreiben sein. Eine *Dissoziation* des kovalenten cyclischen Diazoesters VIII führt *unter Ringöffnung* zum inneren Diazonium-

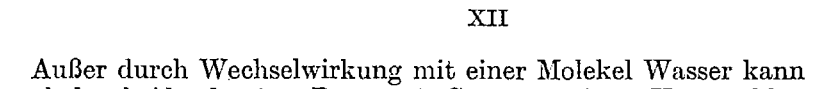


VIII IX X

salz IX, das wie alle aliphatischen Diazonium-kationen sofort Stickstoff abspaltet. Das entstehende Carbonium-ion X vermag seine Elektronenlücke durch Anlagerung eines Carboxylat-ions zu schließen. Die einfachste Möglichkeit würde die innermolekulare, zum Capro-lacton führende Addition bieten. Die Literaturangaben[10]) zeigen nun, daß sich dieses siebengliedrige Lacton schwer bildet und rasch in den Polyester übergeht. Da Caprolacton nicht aus den Zerfallslösungen von Nitroso-caprolactam isolierbar war, ist schwer entscheidbar, ob es als Zwischenprodukt auftritt. Wahrscheinlicher mag die Bildung des Polyesters XI durch Ketten-Addition sein:



X XI



XII

Außer durch Wechselwirkung mit einer Molekel Wasser kann es auch durch Abgabe eines Protons (s. S. 182) zu einem Kettenabbruch kommen; der stets nachzuweisende Olefingehalt spricht für Polyester-moleküle der Formel XII. Eine dritte Abbruchmöglichkeit der Kette liegt schließlich noch in der Bildung eines cyclischen Polymeren des Caprolactons.

[10]) W. J. van Natta, J. W. Hill und W. H. Carothers, Am. Soc. **56**, 455 (1934); C. S. Marvel und E. R. Birkheimer, Am. Soc. **51**, 260 (1929).

Eine exakte Analyse der bei der Zersetzung von Nitroso-lactamen anfallenden Polyester-Gemische lag nicht in unserer Absicht. Durch titrimetrische Bestimmung des freien und Ester-Carboxyls ergab sich für in Benzol, Chloroform oder Äther hergestellte Präparate ein durchschnittlicher Polymerisationsgrad von 3—4. Für diese niedrigen Molekulargewichte dürfte ein geringer Wassergehalt des verwendeten Nitroso-caprolactams, aber auch die in XII gekennzeichnete Möglichkeit des Kettenabbruchs verantwortlich sein. Als Konstitutionsbeweis des Polyesters ist die Umwandlung mit Hydrazin zum ε-Oxy-capronsäurehydrazid ausreichend. Das gleiche Hydrazid liefern nämlich Präparate von ε-Oxy-capronsäure-ester, die bei der partiellen Reduktion von Adipinsäure-diester[10]) oder bei der Oxydation von Cyclohexanon mit Caroscher Säure[11]), also auf durchsichtigen Wegen, erhalten wurden.

Während der Polyester der ε-Oxy-capronsäure das einzige Reaktionsprodukt beim Zerfall des Nitroso-caprolactams, resp. des cyclischen Diazoesters VIII in inerten Lösungsmitteln darstellt, führt die Reaktion des Diazoesters mit Alkoholen zu einer Fülle von Produkten. Aus dem mit Methanol und Äthanol erhaltenen Reaktionsgemisch konnten nach Abschluß der Stickstoffentwicklung isoliert werden:

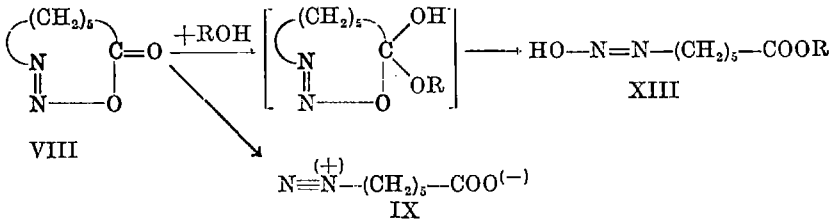
1-Penten-5-carbonsäure, ε-Alkoxy-capronsäure, ε-Oxy-capronsäure (Polyester), 1-Penten-5-carbonsäure-alkylester, ε-Alkoxy-capronsäure-alkylester, ε-Oxy-capronsäure-alkylester.

Die Zerfallslösungen wurden schonend aufgearbeitet; eine autokatalytische Veresterung saurer Produkte während der Reaktion ist unwahrscheinlich. Die Bildung von Estern und freien Säuren nebeneinander läßt eine *Verzweigung der Reaktionswege* schon vor der Stufe des Diazonium-betains (IX) vermuten, da letzteres nur für die Entstehung der sauren Reaktionsprodukte verantwortlich sein kann.

Für die Esterfraktion lassen sich zwei Bildungswege als möglich voraussehen, eine Alkoholyse des Nitroso-lactamringes (VII) oder eine solche des cyclischen Diazoesters (VIII). Die Messung der Zerfallsgeschwindigkeit des Nitroso-caprolactams in Alkohol liefert praktisch den gleichen Wert wie in Benzol. Würde neben dem Weg über den cyclischen Diazoester noch ein zweiter Weg als Simultanreaktion beschritten, so müßte die Reaktion in Alkohol zu einer höheren RG-Konstanten führen. Eine Alkoholyse des Nitroso-lactam-Ringes scheidet damit aus. Die Verzweigung der Reaktionswege muß somit nach dem Nitroso-lactam, aber vor dem Diaz-

[11]) R. Robinson und L. H. Smith, Chem. Soc. **1937**, 371; W. Dilthey, F. Quint und H. Dierichs, J. pr. Ch. **151**, 25 (1938).

oniumbetain (IX), also auf der Stufe des cyclischen Diazoesters erfolgen, wie es nachstehendes Formelschema zeigt:

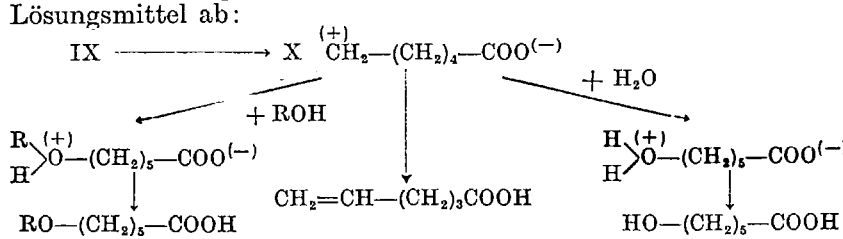


Da die Ausbeuten an sauren und neutralen Produkten in gleicher Größenordnung liegen, scheinen von VIII aus die über IX und XIII führenden Wege in gleichem Ausmaß beschritten zu werden. Die weiteren Reaktionsfolgen sind für die beiden Konkurrenzwege ähnlich, wie die Ausbeuteangaben der Tab. 3 zeigen.

Tab. 3
Zerfall von Nitroso-caprolactam in Methanol
Proc. Zusammensetzung der Carbonsäure- und Carbonester-Fraktion

	CH_2=CH—$(CH_2)_3$COOR	CH_3O—$(CH_2)_5$COOR	HO—$(CH_2)_5$COOR
Säuren (R=H)	22,5	69,5	8,0
Ester (R=CH_3)	13,9	78,0	7,8

In der Formulierung der Reaktionen aliphat. Diazoverbindungen schließen wir uns F. C. Whitmore und D. P. Langlois[12]) an, die schon 1932 das vorübergehende Auftreten von Carbonium-ionen beim Zerfall aliphat. Diazonium-ionen postulierten. In der Ingoldschen Klassifikation der Substitutionsreaktionen hat dieser Fall als extremer S_N1-Typ zu gelten. Die aus dem Diazonium-kation IX und dem Diazo-hydroxyd XIII hervorgehenden Carbonium-ionen X und XIV sättigen ihre Elektronenlücke durch Reaktion mit dem Lösungsmittel ab:



Bei dem analogen, hier nicht eigens formulierten Reaktionsweg über das Capronester-ε-diazohydroxyd (XIII) kommt es zur Bildung von einem Äquivalent Wasser; daher tritt neben die Reaktion der Carbonium-ionen mit Alkohol die mit Wasser.

[12]) Am. Soc. **54**, 3441 (1932).

Eine weitere Möglichkeit der kationischen Zwischenprodukte, sich der positiven Ladung am Kohlenstoff zu entledigen, liegt in der Abgabe eines Protons und der Ausbildung einer endständigen Doppelbindung; so entstehen die in Tab. 3 aufgeführten olefinischen Verbindungen. Dieses Auftreten ungesättigter Begleitprodukte ist allgemein charakteristisch für S_N1-Reaktionen, speziell aber für die Umsetzung von Aminen mit salpetriger Säure, die ja über analoge Stufen führt. Sogar das etwa 5:1 betragende Verhältnis der Stabilisierung des Carbonium-ions *mit und ohne* Hilfe des Lösungsmittels pflegt recht konstant zu sein.

Carbonium-Reaktionen pflegen häufig von Umlagerungen des Kohlenstoffgerüstes begleitet zu sein. Die von Demjanow und Wallach in der cyclischen Reihe studierten Umlagerungen[13]) sowie die überwiegende Bildung von Isopropanol bei der Reaktion von n-Propyl-amin[14]) mit salpetriger Säure mögen als Beispiel dafür dienen. D. W. Adamson und J. Kenner[15]) konnten allerdings zeigen, daß der Anteil an sekundärem Alkohol aus primärem Amin mit wachsender Kettenlänge rasch abnimmt. Für die Umsetzungen der Diazoverbindungen aus Nitroso-caprolactam hat die Prüfung keine Anhaltspunkte für solche Isomerisierungen geliefert. Dem Nachweis, daß es sich bei den Reaktionsprodukten der Tab. 3 durchweg um ε-substituierte Capronsäure-Abkömmlinge handelt, dient die Überführung in ε-Brom-capronsäure und ε-Oxy-capronsäure-hydrazid, zwei kristallisierte, in der Konstitution gesicherte Verbindungen. Die 1-Penten-5-carbonsäure und ihr Ester geben bei der Ozonisation Formaldehyd, was für eine endständige Doppelbindung spricht. Ob daneben noch ein Isomeres auftritt, muß die nähere Untersuchung lehren.

Der Zerfall des cyclischen Diazoesters VIII in Wasser erfolgt analog wie in Alkoholen. Ob auch hier zwei Wege zur Öffnung des Diazo-lactons beschritten werden, ist experimentell nicht entscheidbar, da beide Wege zu den gleichen Reaktionsprodukten, 1-Penten-5-carbonsäure und ε-Oxy-capronsäure bzw. deren Polyester führen. O. Wallach[16]) erhielt bei der Reaktion von ε-Amino-capronsäure mit salpetriger Säure in 22-proc. Ausbeute die ungesättigte Säure, für deren Bildung auch hier das gleiche Zwischenprodukt verantwortlich sein dürfte.

In Eisessig findet neben der etwa 35-proc. Entnitrosierung des Nitroso-lactams der Übergang in den cyclischen Diazoester VIII statt. Beim vorsichtigen Erwärmen der Nitrosierungslösung des

[13]) Siehe die treffliche Übersicht bei W. Hückel, Theor. Grundl. der org. Chemie, I. Bd., 3. Aufl., 320.

[14]) V. Meyer, B. **9**, 535 (1876); **10**, 132 (1877); E. C. S. Jones und J. Kenner, Chem. Soc. **1933**, 363.

[15]) Chem. Soc. **1934**, 839.

[16]) A. **312**, 190 (1900).

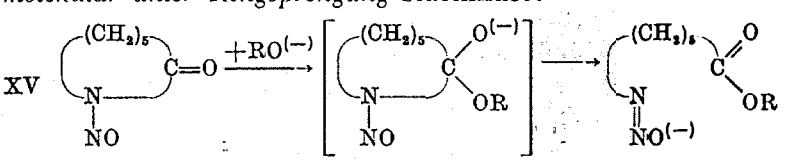
Caprolactams in Eisessig bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung gelangt man in guter Ausbeute zu ε-Acetoxy-capronsäure neben Polyester und etwas 1-Penten-5-carbonsäure. Wie im inerten Lösungsmittel öffnet der Diazoester VIII den Ring zu IX; das bei der Stickstoff-Freisetzung entstehende Betain X tritt mit dem Lösungsmittel und mit sich selbst in Reaktion, führt so zu den genannten Produkten.

D) Basenkatalysierte Ringöffnungen am Nitroso-caprolactam

Nitroso-caprolactam ist in der Kälte recht stabil. Erst bei 40—45° nimmt die spontane Acylwanderung eine für präparative Umsetzungen geeignete Geschwindigkeit an. Diese Stabilität in der Kälte beschränkt sich auf das neutrale oder schwach saure Medium. Basen wie Natronlauge, Piperidin, Anilin usf. lösen schon in der Kälte eine exotherme Reaktion unter Stickstoff-Entwicklung aus. Schon der Zusatz katalytischer Mengen von Kaliumcarbonat, Kaliumcyanid oder anderer Alkalisalze schwacher Säuren zur methanolischen Lösung des Nitroso-lactams löst eine kräftige Reaktion aus. Die mit Kaliumcarbonat in Methanol in Freiheit gesetzte Stickstoffmenge ist dem Einsatz an Nitroso-lactam sauber äquivalent, so daß sich die Messung des Gasvolumens als analytische Schnellmethode zur Gehaltsbestimmung von Nitroso-lactam-präparaten bewährt.

Die in Alkohol erhaltenen Reaktionsprodukte sind von der Natur des basischen Katalysators unabhängig. Stets liefert die Lösung des Nitroso-caprolactams in Methanol in Gegenwart des Katalysators praktisch quantitativ eine Mischung von *ε-Methoxy-capronsäure-methylester*, *ε-Oxy-capronsäure-methylester* und *1-Penten-5-carbonsäure-methylester*; saure Anteile fehlen völlig. Lediglich aus Gründen der präparativen Einfachheit bedienten wir uns der Pottasche als Katalysator. Bemerkenswert ist die Heftigkeit der basenkatalysierten Reaktion; selbst bei Kühlung in Kältemischung bedarf es des langsamen Zutropfens der Lösung des Nitroso-lactams im inerten Solvens zur methanolischen Suspension von Kaliumcarbonat, um die Reaktion überhaupt kontrollieren zu können.

Die Basenkatalyse schließt sich völlig dem Verhalten aller Nitroso-acyl-amine an. Die Reaktion entspricht dem Schema VI von S. 175 mit der einzigen Besonderheit, daß die *Acylablösung hier intermolekular unter Ringsprengung* stattfindet:



Ob dem Methanol Kalium-carbonat, -cyanid oder -hydroxyd zugesetzt wird, stets tritt das im Gleichgewicht auftretende Methylatanion mit dem Nitroso-lactam in Reaktion. Das in der Folge XV entstehende Capronester-ε-diazotat-ion setzt sich mit dem Lösungsmittel in ein Säure-Basen-Gleichgewicht, das durch den Zerfall des Capronester-diazohydroxyds laufend gestört wird. Die Rückbildung des Alkoholat-ions sichert diesem resp. dem Kaliumcarbonat die Rolle eines nucleophilen Katalysators:

$$^{(-)}O{-}N{=}N{-}(CH_2)_5{-}COOCH_3 + CH_3OH \rightleftarrows HO{-}N{=}N{-}(CH_2)_5COOCH_3 + CH_3O^{(-)}$$

$$HO^{(-)} + N_2 + \overset{(+)}{C}H_2{-}(CH_2)_4{-}COOCH_3 \longleftarrow \text{XIV}$$

Die drei Reaktionsmöglichkeiten des Carbonium-ions XIV wurden schon S. 181 beschrieben, womit die Bildung des Methoxy-, Oxy- und des ungesättigten Esters geklärt ist.

Bei der basenkatalysierten Reaktion des Nitrosocaprolactams in Alkohol greift das Lösungsmittel auf zwei Stufen in die Reaktion ein, einmal bei der Ablösung des Acylrestes vom Stickstoff, zum andern beim Ionenzerfall des Diazohydroxyds. Daß die Rolle des Lösungsmittels als Reaktionspartner an diesen beiden Stellen ganz verschieden ist, zeigt anschaulich die quantitative Auswertung einer Versuchsserie, bei der Nitroso-caprolactam mit Methanol-Wasser-Gemischen verschiedener molarer Zusammensetzung in Gegenwart von Kaliumcarbonat zur Reaktion gebracht wurde (Tab. 4).

Tab. 4

Zerfall des Nitroso-caprolactams in Methanol-Wasser-Gemischen unter Zusatz von K_2CO_3
Ausbeuten in Proc. des Reaktionsproduktes

	Molverhältnis Methanol-Wasser			
	100:0	50:50	20:80	0:100[a])
1-Penten-5-carbonsäure-methylester	10	4[b])	17	0
ε-Methoxy-capronsäure-methylester	74	33	15	0
ε-Oxy-capronsäure-methylester	16	60	48	0
1-Penten-5-carbonsäure . . .	0	sehr wenig	4	22
ε-Methoxy-capronsäure . . .	0	wenig	4	0
ε-Oxy-capronsäure (Polyester)	0	wenig	12	78

[a]) nach O. Wallach[16]); [b]) evtl. Versuchsfehler.

Im Methanol-Wasser-Gemisch kann das Kaliumcarbonat mit beiden Komponenten in Wechselwirkung treten. Obwohl das Säure-Basen-Gleichgewicht

$$CH_3{-}OH + OH^{(-)} \rightleftarrows CH_3O^{(-)} + H{-}OH$$

extrem auf der linken Seite liegt, werden in Methanol-Wasser 1:1 nur Ester als Reaktionsprodukt gefaßt. Das Fehlen saurer Anteile zeigt, daß sich das in relativ großer Menge vorhandene Hydroxylion gar nicht an der Acylablösung beteiligt. Allein das in winziger Konzentration vorhandene Methylat-ion kommt bei der Anlagerung an die Carbonylgruppe des Nitroso-caprolactams zum Zug. Daß die Geschwindigkeit der Addition an das Carbonyl von der nucleophilen Aktivität, d. h. von der Basenstärke des Anions abhängt, ist verständlich; das Phänomen liegt hier in dem unterschiedlichen Affinitätsverhältnis von Hydroxyl- und Methylat-ion einerseits gegenüber dem Proton, andererseits gegenüber der elektrophilen Carbonylgruppe. Selbst in Methanol-Wasser 1:5 ist die Esterfraktion immer noch rund viermal größer als der saure Anteil.

Eine ganz andere Rolle spielt das Lösungsmittel auf der zweiten Reaktionsstufe, dem Umsatz mit dem Carbonium-ion XIV. Sicherlich wird das Carbonium-ion bei der Spaltung des Diazohydroxyds gar nicht erst frei im Sinne einer isolierten Eigenexistenz, sondern entfaltet sofort innerhalb einer Solvathülle seine elektrophile Reaktivität. Der geringfügige Vorzug, den nach den Daten der Tab. 5 dabei das Wasser im Vergleich zum Methanol genießt, liegt vielleicht in der größeren Neigung des Wassers zur Bildung von Solvathüllen begründet[17]). Schon die stöchiometrische Wassermenge, die bei der basenkatalysierten Reaktion des Nitroso-lactams in abs. Methanol frei wird, genügt, um 16% ε-Oxy-capronester zu erzeugen. In der äquimolaren Mischung Wasser-Methanol erhält man doppelt so viel Oxy- wie Methoxy-ester. Die Verhältnisse von Oxy- zu Methoxyverbindung zeigen, daß eine einfache, durch das Massenwirkungsgesetz erfaßbare Beziehung zur Zusammensetzung des Lösungsmittels offensichtlich nicht existiert. Eine ähnliche Beobachtung machten auch W. Hückel und E. Wilip[18]) beim Studium der Reaktion von Cyclohexylamin mit salpetriger Säure in Alkohol-Wasser-Mischungen.

Zu ähnlich zusammengesetzten Produkten führten die im Versuchsteil beschriebenen Reaktionen von Nitroso-caprolactam mit Äthanol und Isopropanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Bei dem Versuch in 98-proc. Isopropanol war auffallend, einmal die geringere Reaktionsgeschwindigkeit[19]), zum anderen das Auftreten saurer Reaktionsprodukte und einer dimeren Ester-fraktion (S. 195).

Im Zusammenhang mit der eingangs erwähnten Synthese der Diazoalkane aus Nitroso-acyl-alkylaminen ergab sich die Frage, ob nicht die Bildung von ε-Diazo-capronsäure-ester (XVI) durch Behandlung des Nitroso-caprolactams mit starker alkohol. Kalilauge erzwungen werden kann. Das Ergebnis war negativ; auch in hochkonz. Alkali wird sofort Stickstoff freigesetzt. Der ε-(Nitrosobenzoyl-amino)-capronsäure-ester (XVII) verhält sich übrigens gleichartig. Die Ergebnisse H. v. Pechmanns[20]), nach denen die

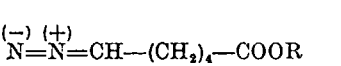
[17]) Es besteht auch die Möglichkeit, daß im Zustand der Prädissoziation das kleine Wassermolekül eine größere Chance hat, recht nahe an das vom Bindungswechsel betroffene Kohlenstoffatom heranzukommen.

[18]) J. pr. Ch. **158**, 21 (1941).

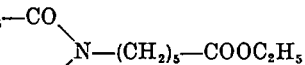
[19]) Isopropanol ist eine wesentlich schwächere Säure als Methanol; die Wechselwirkung mit Kaliumcarbonat liefert daher nur eine viel geringere Menge an Isopropylat-Ionen; das Auftreten saurer Produkte zeigt, daß jetzt auch das OH^- bei der Acylablösung erfolgreich ist.

[20]) B. **31**, 2640 (1898); siehe auch D. W. Adamson und J. Kenner, Chem. Soc. **1935**, 286.

Ausbeute an Diazoalkanen mit steigender Kettenlänge rasch abnimmt, machen den negativen Befund verständlich.

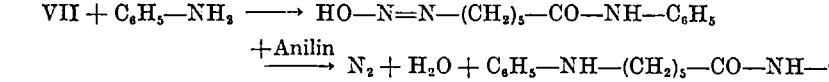


XVI



XVII

Die große Zerfallsgeschwindigkeit des Nitroso-caprolactams in Anilin zeigt, daß auch das Anilin zur Acylablösung unter Ringöffnung befähigt ist. Zum präparativen Umsatz läßt man das Nitroso-lactam in benzolischer Lösung in das gekühlte Anilin unter Rühren eintropfen. Als Reaktionsprodukt wird ε-Anilino-capronsäure-anilid (XVIII) erhalten, dessen Bildung folgendermaßen zu formulieren ist:

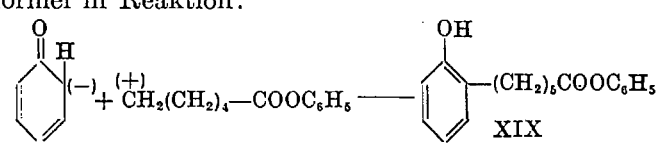


XVIII

Der Erwähnung bedarf noch die Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Phenol in benzolischer Lösung in Gegenwart von Pottasche. Die Aufarbeitung ergab folgende Produkte:

1-Penten-5-carbonsäure-phenylester, *ε-Phenoxy-capronsäure-phenylester*, *ε-(o-Oxy-phenyl)-capronsäure-phenylester* (XIX), *ε-Oxy-capronsäure-phenylester.*

Das Phenolat-ion übernimmt also in diesem System die Rolle des basischen Katalysators der Acylablösung (Formelschema XV mit R = C_6H_5). Das in Analogie zu S. 184 über das Diazohydroxyd entstehende Capronsäure-phenylester-ε-carbonium-ion $\overset{(+)}{C}H_2—(CH_2)_4—CO—OC_6H_5$ ist für die Gesamtheit der Reaktionsprodukte verantwortlich. Interessant ist das Auftreten eines *phenolischen* Reaktionsproduktes in nicht unbedeutender Menge, aus dem sich die reine ε-(o-Oxy-phenyl)-capronsäure isolieren ließ. Ester und Hydrazid sind alkalilöslich und geben positive Liebermann-Reaktion, was auf freies Phenolhydroxyl hinweist. Die krist. freie Säure stimmt im Schmp. überein mit einem Präparat, das durch Clemmensen-Reduktion von Salicyloyl-valeriansäure erhalten wurde[21]). Das Phenol bietet also dem Carbonium-ion nicht nur das Elektronendublett am Sauerstoff an, sondern tritt auch über die mesomere Grenzformel in Reaktion:



XIX

[21]) L. F. Fieser, M. D. Gates und G. W. Kilmer, Am. Soc. 62, 2966 (1940).

Damit ist also gezeigt, daß es im Zuge des Zerfalls eines aliphatischen Diazohydroxyds sehr wohl zu einer elektrophilen Substitution des aromatischen Kerns kommen kann. Daß nicht das Benzol selbst, wohl aber das Phenol in die Reaktion des zerfallenden Diazohydroxyds einbezogen wird, stellt ein zusätzliches Argument für das Auftreten des kationischen Zwischenprodukts dar.

E. Zur Reaktivität aromatischer und aliphatischer Diazoester

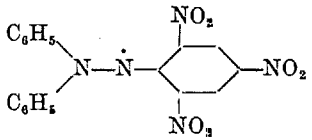
Die Fähigkeit der Nitroso-acyl-amine zum Übergang in Diazoester ist den Vertretern der aromatischen wie der aliphatischen Reihe eigen. Die übliche Reaktionsträgheit der Nitroso-acyl-alkyl-amine findet sich im Nitroso-caprolactam überwunden; diese Ausnahmestellung der aliphatischen Nitroso-lactame wird in der folgenden Arbeit geklärt.

Aromatische und aliphatische Diazoester unterscheiden sich prinzipiell im *Mechanismus der Zerfallsreaktion im inerten Solvens.* Der Zerfall des Benzol-diazo-acetats[22]) folgt einem radikalischen Chemismus: Aromatische Kohlenwasserstoffe werden phenyliert, aliphatischen wird Wasserstoff entzogen. Die Zerfallsreaktionen aliphatischer Diazoester, hier am Beispiel des ε-Diazo-capro-lactons (VIII) demonstriert, gehorchen einem Ionen-Mechanismus, wie die charakteristischen Reaktionsprodukte zeigen. Zu einer Wechselwirkung mit Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel kommt es dabei gar nicht. Eine Substitution des aromatischen Kerns wird erst durch die Anwesenheit starker Substituenten erster Ordnung ermöglicht.

Die Teste, deren man sich zum Nachweis radikalischer Chemismen bedient, sind nicht sehr zahlreich. Neben der Aromaten-Substitution, die nur bei Aryl-radikalen glatt verläuft, pflegt man die Anregung der Polymerisation von Vinylverbindungen[23]) zum Nachweis von Radikalen heranzuziehen. Die Verwendung des Acrylnitrils bietet wegen der Unlöslichkeit des Polymeren im Überschuß des Monomeren Vorteile[24]); in unserem Fall ist das Acrylnitril besonders günstig auch wegen seiner geringen Neigung zur kationischen Kettenpolymerisation[25]). Während eine Lösung von Nitroso-acet-anilid in Acrylnitril bei mäßiger Wärme binnen kurzem *gelartig erstarrt* infolge Ausscheidung des Polymerisats, bleibt die Lösung des Nitroso-caprolactams in Acrylnitril bei 40—60° während des Zerfalls des cyclischen Diazoesters *völlig klar.*

[22]) D. H. Hey und W. A. Waters, Chem. Rev. **21**, 175 (1937); R. Huisgen und G. Horeld, A. **562**, 137 (1949).
[23]) G. V. Schulz und G. Wittig, Naturw. **27**, 387 (1939).
[24]) K. Ziegler, Ang. Chem. **61**, 178 (1949).
[25]) O. Bayer, Ang. Chem. **61**, 229 (1949); K. Hamann, ib. **63**, 231 (1951).

Darüber hinaus scheint uns eine Farbreaktion mit dem Radikal α,α-Diphenyl-β-trinitro-phenyl-hydrazyl (XX) von St. Goldschmidt und K. Renn[26]) die Unterscheidung von Homolyse



XX

und Heterolyse zu gestatten. Zerfallendes Hexaphenyläthan, Diacetylperoxyd, Dibenzoyl-peroxyd, Tetraphenylbernsteinsäuredinitril oder Phenyl-azo-triphenyl-methan vermögen die permanganatviolette Lösung des Hydrazyls zu entfärben, bzw. den Farbton auf ein helles Rotorange zurückzuführen. Im vorliegenden Fall der Diazoester ergab sich, daß Nitroso-acet-anilid in benzolischer Lösung eine rasche Entfärbung auslöst, während der Zerfall des Nitrosocaprolactams im gleichen Lösungsmittel ohne jeden Einfluß auf die Lösung des Hydrazyls ist. Das zeigt, daß beim Zerfall des Diazocaprolactons der radikalische Weg auch nicht in einer Nebenreaktion beschritten wird.

Die Verwendbarkeit des Goldschmidtschen Radikals zur Unterscheidung von Radikal- und Ionenreaktionen erfährt eine Einschränkung durch die Empfindlichkeit des Radikals gegenüber Mineralsäuren, Oxydations- und Reduktionsmitteln. Für vergleichende Untersuchungen im organischen Lösungsmittel dürfte der Farbtest immerhin von Wert sein.

Wenn man dem Aryl-diazo-ester eine vollständige elektrolytische Dissoziation in Aryl-diazonium-ion und Säureanion ermöglicht, läßt sich auch hier der Mechanismus des Zerfalls umstimmen. Nur in saurem Medium (Mineralsäure, Carbonsäuren) liegt aber dieses Ionisationsgleichgewicht genügend weit auf der Seite des dissoziierten Anteils, um zu den Produkten eines polaren Zerfalls des Diazonium-kations zu führen[27]).

Die verschiedenen Spaltungsweisen der Diazoester können geradezu als charakteristischer Unterschied in den Reaktionen der aromatischen und aliphatischen Reihe aufgefaßt werden. Die Untersuchung der noch nicht bekannten olefinischen Diazoester bietet in diesem Zusammenhang besonderes Interesse.

Herrn Prof. Dr. G. Ehrhart (Farbwerke Hoechst) und Herrn Prof. Dr. W. Reppe (BASF Ludwigshafen) sprechen wir für die Überlassung von Caprolactam unseren Dank aus. Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft sei für die Unterstützung der Arbeit gedankt.

[26]) B. **55**, 628 (1922).

[27]) R. Huisgen und H. Nakaten, A. **573**, 181 (1951); R. Huisgen, A. **574**, 184 (1951).

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Nitroso-caprolactams

In die eisgekühlte Lösung von 6 g Caprolactam in 10 ccm Eisessig leitet man nitrose Gase, aus Natriumnitrit und konz. Schwefelsäure bereitet, ein, bis die Lösung dunkelgrün ist, was etwa 15 Min. erfordert. Nach Versetzen mit Eis und Wasser wird der ölige Nitrosokörper in Chloroform aufgenommen, noch viermal mit wenig eiskaltem Chloroform ausgeschüttelt; die vereinigten Chloroformlösungen werden nach Auswaschen mit einigen ccm Eiswasser 20 Min. im Eisschrank über $CaCl_2$ getrocknet. Sodann wird das Lösungsmittel aus einem Eisbad zuerst im Wasserstrahl-, dann im Ölpumpen-Vakuum abgezogen, der Rückstand durch Kühlung mit fester Kohlensäure zum Erstarren gebracht. Ausbeute 6,3 g.

Zur Gehaltsbestimmung werden 500 mg des Rohproduktes in 10 ccm Methanol gelöst, mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt; innerhalb 15 Min. werden 73,4 ccm Stickstoff bei 18°/728 mm in Freiheit gesetzt, was einem Gehalt von 83% an wirksamem Nitrosokörper entspricht.

Zur Reindarstellung des Nitroso-caprolactams wird das Rohprodukt in wenig Äther gelöst, nach Kühlung auf −50° mit Leichtbenzin bis zur Trübung versetzt. Die sich abscheidenden hellgelben Kristalle werden auf einer vorgekühlten Nutsche abgesaugt. Schmp. 12,8—14°. Liebermann-Reaktion: Mit Phenol und konz. Schwefelsäure entsteht in der Kälte eine tiefrote bis violette Lösung, deren Farbe nach Verdünnen mit Eiswasser und Alkalischmachen in Blaugrün umschlägt. Die Nitrosoverbindung besitzt einen eigentümlichen muffigen Geruch.

Die Ausbeute am aktiven Nitrosokörper beträgt beim obigen Ansatz 70% d.Th. Durch Bindung des bei der Nitrosierung entstehenden Wassers mit Acetanhydrid läßt sich das Nitrosierungsgleichgewicht günstig beeinflussen, die Ausbeute an Nitroso-caprolactam erhöhen. Allerdings bringt das zur Hydrolyse des Essigsäureanhydrids erforderliche längere Stehen mit Eiswasser auch wieder die Gefahr der Entnitrosierung mit sich, ganz abgesehen von der Unannehmlichkeit der evtl. Einschleppung von Acetanhydrid in das Reaktionsgut. Bei den im folgenden beschriebenen Versuchen mit dem Nitroso-lactam haben wir, wenn nicht anders angegeben, den rohen Chloroform-Auszug der mit Wasser versetzten Nitrosierungslösung eingesetzt. Die Ausbeuteangaben beziehen sich stets auf eingesetztes Caprolactam; zu berücksichtigen ist dabei die unter unseren Nitrosierungsbedingungen nur 65—70-proc. Ausbeute am Nitroso-körper. Das unveränderte Caprolactam pflegt im Zuge der Aufarbeitung in die Waschwässer zu gehen. Die auf aktiven Gehalt an Nitroso-caprolactam berechneten Ausbeuten würden bei den nachfolgenden Versuchen häufig an einen quantitativen Umsatz grenzen.

Zerfall des Nitroso-caprolactams in Benzol

Die Lösung von 1 g Nitroso-caprolactam in 60 ccm Benzol überläßt man 24 Stunden bei 45° dem Zerfall. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Polyester ist in Alkohol und wäßrigen Alkalien leicht löslich. Zur Überführung in das

Hydrazid wird mit gleichem Volumen 85-proc. Hydrazinhydrat versetzt und im offenen Reagensglas 4 Stunden in ein siedendes Wasserbad eingehängt. Das beim Erkalten sofort kristallin erstarrende Hydrazid wird mehrfach aus siedendem Äthanol umgelöst. Das in kaltem Alkohol schwerlösliche *ε-Oxy-capronsäure-hydrazid* schmilzt bei 116,5—117,5°[28]).

$C_6H_{14}N_2O_2$ (146,19) Ber. C 49,29 H 9,65
Gef. » 49,29 » 9,56

Bestimmung des Polymerisationsgrades von Präparaten des ε-Oxy-capronsäure-polyesters

Je 1—2 g Nitroso-caprolactam in 60 ccm Lösungsmittel überläßt man bei der in Tab. 5 angegebenen Temperatur dem spontanen Zerfall. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur nimmt man den Polyester in etwas Alkohol auf, titriert unter Eiskühlung mit 2n-alkoholischer Kalilauge gegen Phenolphthalein das freie Carboxyl (Spalte a der Tab. 5). Dann wird nach Zusatz von 10 ccm der gleichen Lauge zwei Stunden auf siedendem Wasserbad das Estercarboxyl verseift und die überschüssige Lauge mit 2n-Salzsäure zurücktitriert; der in Spalte b angegebene Laugenverbrauch ist dem Esteranteil äquivalent. Spalte c enthält den Polymerisationsgrad, nämlich den Quotienten Gesamt-Carboxyl/freies Carboxyl.

Tab. 5

Lösungsmittel	Temp.	a	b	c
Benzol	4°	1,74 ccm	3,13 ccm	2,8
„	20°	3,04 „	4,92 „	2,6
„	45°	1,15 „	1,85 „	2,6
„	75°	1,30 „	2,50 „	2,9
Äther	25°	1,04 „	3,10 „	4,0

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Methanol

Die Chloroformlösung von Nitroso-lactam, durch Nitrosierung von 50 g Caprolactam in 100 ccm Eisessig bei 5° bereitet, wird nach Trocknen über $CaCl_2$ mit 450 ccm abs. Methanol gemischt und 12 Stunden bei 40° gehalten, dann über Nacht stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels über eine Kolonne wird in wenig Chloroform aufgenommen; die sauren Reaktionsprodukte zieht man mit wäßrigem Natrium-hydrogen-carbonat erschöpfend aus. Die wäßrigen Auszüge liefern nach dem Eindampfen auf dem Wasserbad 33 g eines farblosen Salzkuchens.

Die Chloroformphase wird nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels über eine kurze Widmer-Kolonne fraktioniert destilliert. Man erhält:

a) 2,6 g Sdp. 40— 70°/7
b) 18,4 g „ 75— 90°/7
c) 1,7 g „ 100—118°/7
d) 1,7 g Rückstand

[28]) Literaturangaben: 114—115° (Carothers[10])); 115° (Robinson[11])); 117° (Dilthey[11])).

a) *1-Penten-5-carbonsäure-methylester*, der beim erneuten Fraktionieren bei 48°/12 mm übergeht. Farblose Flüssigkeit von aufdringlich süßlichem Geruch. $n_D^{23} = 1{,}4199$.

$C_7H_{12}O_2$ (128,17) Ber. C 65,59 H 9,44
Gef. » 65,58, 65,54 » 9,31, 9,55

Zum Konstitutionsbeweis wird ozonisiert, das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf destilliert. Die unter den Bedingungen von J. H. Yoe und L. C. Reid[29]) mit Dimedon gefällten Aldehyde wurden nach D. Vorländer[30]) mit heißem Eisessig behandelt, wobei die Aldehyd-methone mit Ausnahme der Formaldehyd-Verbindung in die soda-unlöslichen Anhydride übergehen. Aus dem sodalöslichen Anteil wird Formal-bis-methon erhalten, das nach Umlösen aus Alkohol bei 186—188° schmilzt und mit authent. Präparat keine Depression gibt. Der anhydrisierte Anteil, der die Methonverbindung des zweiten Spaltstücks der Ozonisation enthält, bedarf noch näherer Untersuchung.

1-Penten-5-carbonsäure-hydrazid. Der Umsatz der Ester der ungesättigten Säure mit Hydrazin führt zu einem nur schwer zu reinigenden Produkt. Nach zehnmaligem Umkristallisieren, abwechselnd aus Äther und Benzol, farblose Nadeln vom Schmp. 46,5—47,5°.

$C_6H_{12}ON_2$ (128,17) Ber. C 56,22 H 9,43 N 21,86
Gef. » 56,23 » 9,50 » 21,28

b) *ε-Methoxy-capronsäure-methylester* siedet nach dem Fraktionieren bei 88,2—88,7°/10 mm und besitzt typischen Estergeruch. $n_D^{20} = 1{,}4200$.

$C_8H_{16}O_3$ (160,21) Ber. C 59,97 H 10,07
Gef. » 59,94, 59,86 » 10,23, 10,03

ε-Methoxy-capronsäure-hydrazid. Der durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad bereitete Körper schmilzt nach Umkristallisieren aus Äther bei 57—58°.

$C_7H_{16}O_2N_2$ (160,22) Ber. C 52,47 H 10,07
Gef. » 52,59 » 9,84

ε-Brom-capronsäure wird aus dem Methylester zur konstitutionellen Sicherung bereitet. 12 g Ester werden mit 55 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von 5 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten in 400 ccm gesätt. Ammonsulfatlösung eingegossen. Die durch Ausäthern isolierte Säure geht bei 155—160°/15 als farbl. Öl über (7,4 g). Das in Kältemischung erstarrte Präparat wird aus Petroläther zu farblosen Nadeln vom Schmp. 34—36° umgelöst. Lit.-Schmp. 35°[31]). Da ein authent. Präparat nicht zur Verfügung stand, wurde in *ε-Oxy-capronsäure-hydrazid* übergeführt. Dazu wurde die Brom-säure mit 2n-Natronlauge gekocht, nach dem Ansäuern die Oxy-capronsäure bzw. ihr Polyester erschöpfend mit Äther ausgezogen und wie üblich in das bei 115—117° schmelzende Hydrazid übergeführt.

c) *ε-Oxy-capronsäure-methylester* wird als schwach riechende farbl. Flüssigkeit vom Sdp. 123°/12 erhalten. $n_D^{25} = 1{,}4344$.

$C_7H_{14}O_3$ (146,18) Ber. C 57,52 H 9,66
Gef. » 57,81 » 9,53

[29]) Ind. Eng. Ch., Anal. Ed. **13**, 238 (1941).
[30]) Z. anal. Ch. **77**, 241, 321 (1929).
[31]) C. S. Marvel, R. W. MacCorquodale, F. E. Kendall und W. A. Lazier, Am. Soc. **46**, 2838 (1924).

Bei jeder erneuten Vakuumdestillation des Esters wird ein kleiner Teil unter Methanol-Abspaltung in Poly-ester übergeführt. Diese Reaktion scheint Oxycarbonestern eigen zu sein[32]). Mit Hydrazin wird aus dem Methylester das bekannte ε-Oxy-capron-hydrazid vom Schmp. 116,5—117,5° erhalten.

d) Der 1,7 g betragende Rückstand besteht aus Polyester der ε-Oxy-capronsäure, wie die Überführung in das krist. Hydrazid lehrt.

Die Natriumsalze der sauren Reaktionsprodukte werden mit 160 ccm 2n-Schwefelsäure digeriert, die Säuren in Äther aufgenommen und fraktioniert destilliert.

c) 2,8 g Sdp. 95—99°/7
f) 11,2 g Sdp. 120—135°/7
g) 1,0 g Rückstand

e) Bei der farblosen Carbonsäure, die Bromwasser entfärbt und Permanganat reduziert, handelt es sich um *1-Penten-5-carbonsäure*. Zur Sicherung der Konstitution wird über das Säurechlorid und den Äthylester in das krist. Hydrazid übergeführt.

f) *ε-Methoxy-capronsäure* siedet nach Fraktionieren bei 141 bis 142°/12 und zeigt $n_D^{24} = 1{,}4325$. Die Eigenschaften stimmen mit den Lit.-Angaben[33]) überein.

$C_7H_{14}O_3$ (146,18) Ber. C 57,51 H 9,65
Gef. » 57,73, 57,97 » 9,39, 9,36

g) *Oxy-capronsäure-polyester*, wie durch Bildung des ε-Oxy-capronhydrazids bewiesen.

Die Gesamtausbeute an definierten Reaktionsprodukten beträgt 62% d. Th. bezogen auf eingesetztes Caprolactam. Da die Ausbeute am Nitrosokörper nur 65—70% beträgt, ist der Verbleib des Nitrosokörpers zu über 90% d. Th. gesichert.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Äthanol

Nitrosokörper aus 10 g Caprolactam bringt man in 125 ccm abs. Äthanol zum Zerfall. Die Aufarbeitung erfolgt analog wie oben und ergibt folgende, über die krist. Hydrazide identifizierten Reaktionsprodukte:

1-Penten-5-carbonsäure-äthylester, Sdp. 60°/9, *ε-Äthoxy-capronsäure-äthylester*, Sdp. 99—102°/9, *1-Penten-5-carbonsäure*, Sdp. 98—100°/8, *ε-Äthoxy-capronsäure*, Sdp. 143—146°/10 (das über das Chlorid bereitete p-Toluidid krist. aus Benzol-Petroläther in glänzenden Blättchen vom Schmp. 66—68°), *ε-Oxy-capronsäure-polyester*.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Wasser

Einige Gramm Nitrosokörper werden mit viel Wasser 2 Tage lang bei 40° gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit Natronlauge neutralisiert, eingedampft, die Säuren mit wenig Salzsäure in Freiheit gesetzt. *1-Penten-5-carbonsäure* und *ε-Oxy-capronsäure-polyester* werden identifiziert.

---

[32]) -Oxy-n-valeriansäure-äthylester zerfällt bei der Destillation in γ-Valerolacton und Alkohol nach Neugebauer, A. 227, 101 (1885).

[33]) M. H. Palomaa, B. 74, 297 (1941).

Zerfall des Nitroso-caprolactams in Eisessig

1. Die Chloroformlösung des Nitrosokörpers aus 30 g Caprolactam wird in 300 ccm auf 60° vorgewärmten Eisessig so eingetropft, daß die Innentemperatur 70° nicht überschreitet. Nach weiteren 2 Stunden bei 70° ist die Gasentwicklung beendet und die Lösung farblos geworden. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wird fraktioniert:

5,9 g Sdp. 80—115°/11 mm,
16,6 g „ 125—130°/0,1 mm.

Der 14,1 g starke Rückstand erweist sich als *ε-Oxy-capronsäure-polyester* bei der Überführung in das Hydrazid sowie in den bei 125—130°/11 übergehenden Äthylester der ε-Oxy-capronsäure. Die flüchtigen Anteile werden durch Aufnehmen in Natrium-hydrogencarbonat und Ausäthern vom durch Entnitrosierung entstandenen Caprolactam abgetrennt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure isoliert man die Carbonsäure über den Ätherauszug. Bei der leicht flüchtigen Säure handelt es sich um die *1-Penten-5-carbonsäure* vom Sdp. 102—103°/14. Das schwerer flüchtige, in Wasser schwer lösliche Hauptprodukt geht nach mehrfachem Fraktionieren über eine kurze Kolonne bei 100—101°/0,002 mm über. $n_D^{20} = 1{,}4421$.

173,7 mg Subst. verbrauchen 9,95 ccm n/10-KOH in Alkohol.
$C_8H_{14}O_4$ (174,19) Gef. 175 (Äquivalentgew.).

Trotz der für ε-Acetoxy-capronsäure sprechenden Äquivalent-titration liefern 3 Verbrennungen verschiedener Präparate stets um 1,5—2% zu niedrige Kohlenstoffwerte. Die Ursache der Diskrepanz ist nicht geklärt.

2. Bei einem zweiten Ansatz gleicher Größe wurde das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Öl mit 250 ccm Methanol und 10 ccm konz. Schwefelsäure 8 Stunden rückfließend gekocht. Nach Neutralisieren mit wäßriger Sodalösung wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und nach gründlichem Auswaschen mit Wasser (Caprolactam!) getrocknet und nach Befreien vom Solvens destilliert. Bei 115—130°/13 mm gehen 21 g *ε-Oxy-capronsäure-methylester* über, identifiziert durch Überführung einer Probe in das Hydrazid. Als Rückstand verbleiben einige Gramm Polyester.

3. 20 g Caprolactam werden in 40 ccm Eisessig und 12 ccm Acetanhydrid bei 0° nitrosiert, dann mit weiteren 60 ccm Eisessig versetzt und bei 5—10° durch einen CO_2-Strom von überschüssigen nitrosen Gasen befreit. Beim anschließenden 12-stündigen Erwärmen auf 40° entweichen 4040 ccm Stickstoff. Ein 100-proc. Umsatz des eingesetzten Caprolactams ließe 4440 ccm N_2 erwarten; der aktive Gehalt an Nitrosokörper beträgt also bei dieser Nitrosierung in Gegenwart von Acetanhydrid mindestens 91% d. Th. Der Anteil der ε-Acetoxy-capronsäure am Reaktionsprodukt ist höher als bei dem unter 1. beschriebenen Versuch. Bei zwei weiteren gleichartigen Versuchen werden aus je 10 g Caprolactam nach der Nitrosierung 2080 ccm und 1970 ccm Stickstoff erhalten, was 94 und 89% an aktivem Nitrosokörper entspricht. Die hohen Ausbeuten zeigen, daß nach der partiellen Entnitrosierung wieder eine Rücknitrosierung stattfinden muß in Analogie zu den Verhältnissen bei Nitroso-acetanilid[9]).

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat

In einem 1-l-Kolben werden 450 ccm Methanol und 15 g trockenes Kaliumcarbonat mechanisch gerührt. Unter Kühlung mit Kältemischung läßt man die aus 50 g Caprolactam bereitete chloroformische Lösung des Nitroso-lactams langsam zutropfen. Anschließend läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur kommen,

filtriert und destilliert nach Zusatz von 10 ccm Eisessig aus siedendem Wasserbad das Lösungsmittel über eine wirksame Kolonne ab. Das zurückbleibende Öl wird nach Aufnehmen in wenig Chloroform mit Sodalösung und Wasser gewaschen, nach Befreien vom Solvens über eine Kolonne destilliert. Die Fraktionen werden wie oben über die Hydrazide identifiziert.

3,85 g Sdp. 40— 52°/9 = *1-Penten-5-carbonsäure-methylester*,
34,2 g „ 80— 87°/9 = *ε-Methoxy-capronsäure-methylester*,
2,65 g „ 115—121°/9 = *ε-Oxy-capronsäure-methylester*,
3,3 g Rückstand = *ε-Oxy-capronsäure-polyester*.

Die Reaktionsprodukte entsprechen 65,9% d. Th. bezogen auf Caprolactam, also einem praktisch quantitativen Umsatz des Nitroso-caprolactams.

Die S. 184 beschriebenen Reaktionen in Methanol-Wasser-Gemischen werden mit gleich großen Ansätzen durchgeführt und entsprechend aufgearbeitet. Neben den Esteranteilen treten saure Reaktionsprodukte auf, die auch durch fraktionierte Destillation getrennt werden. Die Gesamtausbeuten betragen bei allen Versuchen 60—70% d. Th. des eingesetzten Caprolactams.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Äthanol und K_2CO_3

Ansatz und Durchführung der Reaktion wie beim Versuch mit Methanol. Eine analoge Aufarbeitung liefert:

a) 5,1 g vom Sdp. 50—65°/10 mm = *1-Penten-5-carbonsäure-äthylester*, der bei der erneuten Destillation bei 56—57°/12 mm übergeht. $n_D^{22} = 1{,}4210$. Das Addukt von Brom in Chloroform geht bei 143—146°/6 mm über. Der Umsatz mit Hydrazinhydrat liefert ein Hydrazid, das nach häufigem Umlösen aus wenig Äther bei 73° schmilzt. Keine Depression mit dem S. 191 beschriebenen Hydrazid vom Schmp. 47°; möglicherweise handelt es sich um Dimorphie. Die Reaktion der ungesättigten Ester mit Hydrazin, deren wenig glatter Verlauf schon oben erwähnt wurde, bedarf erneuter Untersuchung.

$C_6H_{12}ON_2$ (128,17) Ber. N 21,86 Gef. N 22,00

b) 22,3 g vom Sdp. 75—110°/10 mm. Bei der erneuten Destillation geht der *ε-Äthoxy-capronsäure-äthylester* als farblose, fruchtartig riechende Flüssigkeit bei 101—102°/12 mm über. $n_D^{24} = 1{,}4193$.

$C_{10}H_{20}O_3$ (188,16) Ber. C 63,78 H 10,71
Gef. » 63,88 » 10,18

Das wie üblich dargestellte *ε-Äthoxy-capronsäure-hydrazid* schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther oder sehr wenig Äther bei 64—65°. Farblose, verfilzte Nadeln.

$C_8H_{18}O_2N_2$ (174,25) Ber. C 55,14 H 10,41
Gef. » 55,21 » 10,31

c) 8,0 g vom Sdp. 117—124°/10 mm. Der reine *ε-Oxy-capronsäure-äthylester* geht bei 127—127,5°/12 mm über. $n_D^{24} = 1{,}4275$. Mit Hydrazinhydrat entsteht das bei 116,5—117,5° schmelzende Hydrazid. Der Umsatz mit Benzoylchlorid in Pyridin liefert einen öligen Benzoesäureester.

d) *Polyester* als Destillationsrückstand. Hydrazid 117°.

Reaktion mit Isopropanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat

Ansatz, Leitung und Aufarbeitung der Reaktion wie oben. Eingesetzt werden 450 ccm 98-proc. Isopropanol. Neben den üblichen Isopropylestern der 1-Penten-5-carbonsäure, ε-Isopropoxy- und ε-Oxy-capronsäure erhält man in der Neutralfraktion 15 g eines bei 153—195°/4 mm übergehenden Öls, das durch fraktionierte Destillation nicht sauber aufgetrennt werden kann. Es kann sich nur um ein Gemisch dimerer Ester handeln. Die Fraktion entfärbt Brom und Permanganat in Eisessig. Mit Hydrazinhydrat erhält man als in Alkohol schwerlöslichen Anteil das ε-Oxy-capron-hydrazid; die leichtlösliche Hydrazid-Fraktion kann nicht rein erhalten werden. Bei der Reaktion mit Chlorwasserstoff und siedendem Methanol erhält man neben 1-Penten-5-carbonsäure- und ε-Isopropoxy-capronsäure-methylester (Sdp. 97,5—98°/7 mm) vor allem ε-Oxy-capronsäure-methylester. Bei dem schwerflüchtigen Anteil dürfte es sich daher um ein Gemisch folgender Ester handeln:

$$CH_2{=}CH{-}(CH_2)_3{-}COO{-}(CH_2)_5{-}COO{-}iC_3H_7,$$
$$iC_3H_7O{-}(CH_2)_5{-}COO{-}(CH_2)_5{-}COO{-}iC_3H_7$$

und evtl. dem Ester mit endständiger Oxygruppe.

Als saures Reaktionsprodukt werden beim Isopropanol-Versuch 11,7 g Polyester und 1,5 g ungesättigter Säure erhalten. Das Auftreten dieser starken Säurefraktion stellt einen beachtlichen Unterschied gegenüber den Versuchen mit Methanol und Äthanol unter Basenkatalyse dar.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Phenol in Gegenwart von Kaliumcarbonat

30 g Caprolactam, wie üblich nitrosiert, werden in 250 ccm Benzol aufgenommen, die Lösung gewaschen und getrocknet. Die Lösung des Nitrosolactams läßt man zur eisgekühlten und gerührten Lösung von 115 g Phenol in 50 ccm Benzol, in der 9 g feingepulverte Pottasche suspendiert sind, innerhalb einer Stunde zutropfen, wobei die Innentemperatur 20° nicht übersteigen soll. Nach einer weiteren Stunde Rühren läßt man über Nacht stehen, filtriert und zieht das Benzol i. V. ab. Das bei der Destillation im Schwertkolben bei 74—90°/10 übergehende Phenol nimmt schon einen Teil des *1-Penten-5-carbonsäure-phenyl-esters* mit; der Rest dieses Stoffes geht bei 125—128°/10 über als farbloses Öl, das Brom und Permanganat sofort entfärbt. Nach einmaliger Destillation wird das Rohprodukt analysiert.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190,23)	Ber.	C 75,76	H 7,42
	Gef.	» 74,87	» 7,60

Zur Identifikation wird der Ester in das krist. Hydrazid übergeführt.

Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes destilliert bei 100 bis 130°/0,003 mm (21 g). Der alkalilösliche Rückstand besteht aus Polyester. Der teilw. krist. destillierte Anteil wird in Benzol aufgenommen und mit n-NaOH ausgezogen, der alkalische Auszug nach Ansäuern mit Äther ausgeschüttelt. Neutralanteil und Säurefraktion werden dann getrennt im HV. destilliert.

Der Neutralanteil erstarrt innerhalb einiger Tage zu einem Kristallbrei, der durch scharfes Absaugen von farblosem Öl getrennt wird. In diesem zähen Öl liegt der *ε-Oxy-capronsäure-phenylester* vor, der bei der Rektifikation einen Sdp. 127°/0,08 zeigt.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,25)	Ber.	C 69,20	H 7,74
	Gef.	» 69,22	» 7,33

Mit Hydrazinhydrat wird das schon mehrfach erwähnte Hydrazid vom Schmp. 116,5—117,5° erhalten.

ε-Phenoxy-capronsäure-phenylester ist der krist. Neutralanteil. Sdp. 108°/0,003 mm. Aus tiefsied. Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 48—49°.

$C_{18}H_{20}O_3$ (284,34)	Ber.	C 76,03	H 7,09
	Gef.	» 75,92	» 7,08

ε-Phenoxy-capronsäure-hydrazid, auf die übliche Weise bereitet, krist. erst nach Abblasen des entstehenden Phenols mit Wasserdampf. Das in Natronlauge unlösliche Hydrazid wird aus Xylol umkristallisiert zu farblosen Nadeln vom Schmp. 79,5—81°.

$C_{12}H_{18}O_2N_2$ (222,28)	Ber.	C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef.	» 65,25	» 7,96	» 12,46

Zum Konstitutionsbeweis wird mit methanolischer Kalilauge zur freien *ε-Phenoxy-capronsäure* verseift, die nach Umlösen aus Petroläther bei 68—72° schmilzt. Lit.-Angaben: 71°[3]), 69°[31]). Durch Umsatz mit sied. 48-proc. Bromwasserstoffsäure wird daraus die bei 155—159°/15 mm übergehende, bei 34—36° schmelzende *ε-Brom-capronsäure* erhalten.

In dem obenerwähnten sauren Reaktionsprodukt liegt der *ε-(o-Oxy-phenyl)-capronsäure-phenylester* vor. Das Hydrazid schmilzt nach Umlösen aus Alkohol bei 152,5—154,5° und ist leicht löslich in 2n-Natronlauge.

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222,28)	Ber.	C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef.	» 64,69	» 8,04	» 12,44

ε-(o-Oxy-phenyl)-capronsäure aus dem rohen Ester durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge. Die Säure kristallisiert aus Benzol-Petroläther und schmilzt nach mehrfachem Umlösen aus Leichtbenzin bei 90,5—91,5°. Farblose Nadeln. Fieser[21]) gibt Schmp. 89—90,5° an. Die Säure gibt mit Nitroso-methyl-butyramid und konz. Schwefelsäure eine positive Liebermann-Reaktion.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,25)	Ber.	C 69,20	H 7,75
	Gef.	» 68,92	» 8,70

Ob in dem rohen Ester neben der o- auch noch die p-Oxyverbindung vorhanden ist, vermögen wir nicht sicher zu entscheiden, da aus dem Verseifungsprodukt nur eine krist. Säure erhalten wurde.

[34]) J. v. Braun und A. Steindorff, B. **38**, 956 (1905).

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Anilin

Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit schon bei Raumtemp. lehrt, daß die Reaktion unter Acylablösung verläuft. Eine benzolische Lösung des Nitrosokörpers läßt man in mit Kältemischung gekühltes Anilin eintropfen. Nach Abschluß der Stickstoffentwicklung wird wie üblich durch fraktionierte Destillation aufgearbeitet. Das mengenmäßig vorherrschende Reaktionsprodukt geht bei 200—220°/0,13 mm über und erstarrt kristallin. Nach Umlösen aus abs. Äther farblose Blättchen vom Schmp. 83,5—84,5°.

$C_{18}H_{22}N_2O$ (282,38)	Ber.	C 76,56	H 7,85	N 9,92
	Gef.	» 76,23	» 7,63	» 10,41

Das ε-Anilino-capronsäure-anilid ist löslich in 2n-Salzsäure. Mit Natriumnitrit in saurer Lösung gelbe Öltropfen, die positive Nitroso-Reaktion nach Liebermann geben.

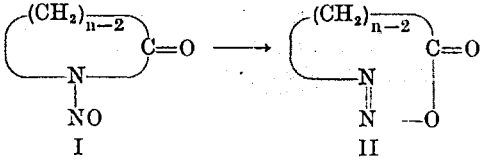
Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VIII

Aliphatische Nitroso-lactame und cyclische Diazoester

Von *Rolf Huisgen* und *Josef Reinertshofer*

(Mit 4 Figuren im Text)

In der vorstehenden Mitt. wurde die Bereitschaft des Nitroso-caprolactams zum Übergang in den cyclischen Diazoester dargetan. Die Geschwindigkeit dieser Isomerisierung ist beim Nitroso-caprolactam um viele Zehnerpotenzen größer als bei den normalen offenkettigen Nitroso-acyl-alkyl-aminen. Es war nun von Interesse, zu ermitteln, wie weit den Nitroso-lactamen in Abhängigkeit von der Ringgröße diese *Ausnahmestellung* hinsichtlich der Umlagerungsgeschwindigkeit zukommt. Zu diesem Zweck haben wir die homologe Reihe der Nitroso-lactame (I) mit Ringgliederzahlen von 5 bis 11 aufgebaut und die RG der Umlagerung in die cyclischen Diazo-ester (II) gemessen.



I II

A. Darstellung der Nitroso-lactame

Mit Ausnahme des Pyrrolidons wurden sämtliche Lactame aus den zugehörigen Cyclanon-oximen durch Beckmannsche Umlagerung bereitet. Die Ringketone wurden nach bewährten Methoden hergestellt: Cycloheptanon und -octanon durch Ringerweiterung

von Cyclohexanon mit Diazomethan[1,2]), Cyclodecanon aus Sebacinsäureester über das Acyloin[3]). Zum Cyclononanon gelangten wir durch Ringerweiterung des Cyclooctanons mit Diazomethan[2]); das wenig ergiebige Verfahren lieferte nach der Abtrennung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials überraschenderweise gleiche Mengen vom Neun- und Zehnring-keton. Dieser Befund interessiert im Zusammenhang mit den von H. Meerwein und O. Pauli[4]) gemessenen Geschwindigkeiten der Reaktion von Ringketonen mit Diazomethan. Die Cyclanone mit 6—8 Gliedern zeigen dabei eine fallende RG-Folge, während dem 15- und 17-gliedrigen Keton wieder steigende Werte zukommen. Unser präparativer Befund weist auf ein RG-Minimum beim Cyclooctanon hin; der Umsatz des Cyclononanons mit Diazomethan erfolgt rascher als seine Bildung.

Von den Nitroso-lactamen (I), n = 5—11 findet sich lediglich das erste Glied in der Literatur kurz beschrieben[5]). Charakteristisch ist die zunehmende Erschwerung der Nitrosierung in der homologen Reihe der Nitroso-lactame. Nur Pyrrolidon läßt sich mit Natriumnitrit in wäßrig-salzsaurer Lösung bequem und mit 90-proc. Ausbeute nitrosieren. Nitroso-piperidon wird mit Salpetrigsäure-anhydrid in Äther gewonnen. Nitrose Gase in Eisessig erweisen sich vorteilhaft zur Bereitung von I, n = 7—9. Beim zehngliedrigen Lactamring bedarf es des Zusatzes von Acetanhydrid, um leidliche Ausbeuten am Nitrosokörper zu erhalten. Cyclodecanonisoxim schließlich läßt sich nur noch mit dem schärfsten Nitrosierungsmittel, dem Nitrosylchlorid in Eisessig-Kaliumacetat, in das Nitroso-lactam überführen.

Bei den Nitroso-lactamen handelt es sich durchweg um gelbe Flüssigkeiten, resp. krist. Verbindungen, die die Schleimhäute reizen und positive Liebermann-Reaktion geben. Eine bemerkenswerte Ausnahme macht das Nitroso-cyclodecanon-isoxim (I, n = 11), bei dem der Farbtest mit Phenol und konz. Schwefelsäure negativ ausfällt. Diese Reaktionsträgheit der am Stickstoff gebundenen Nitrosogruppe sowie die obenerwähnte besonders schwere Nitrosierung des Elfring-Lactams weisen auf einen konstellativen Effekt hin. Die von V. Prelog[6]) zur Deutung der Extremeigenschaften neun- bis elfgliedriger Ringketone postulierte Wasserstoffbrücke vom Carbonyl zur Polymethylenkette könnte auch in unserem Fall für die beiden Phänomene verantwortlich sein.

[1]) H. Meerwein, Schering-Kahlbaum DRP 579309, (C. **1933**, II, 1758); D. W. Adamson und J. Kenner, Soc. **1939**, 181.

[2]) E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter und H. T. Thompson, Am. Soc. **61**, 1057 (1939).

[3]) V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt und P. Barmann, Helv. **30**, 1741 (1947).

[4]) Diss. O. Pauli, Marburg 1935.

[5]) S. Gabriel, B. **38**, 2412 (1905).

[6]) Chem. Soc. **1950**, 420.

Eine den Ringketonen analoge „O-Innen-Konstellation"[6]) bei den Lactamen mit 10 und 11 Gliedern läßt den Wasserstoff der Iminogruppe nach außen weisen. Das die Nitrosierung vermittelnde freie Elektronenpaar am Stickstoff liegt also innen und ist schwer zugänglich. Überdies erscheint es möglich, daß eine innermolekulare Wasserstoffbrücke die Beteiligung der polaren Grenzformel im mesomeren Säureamid-System steigert, was auch zur Herabsetzung der Additionsbereitschaft am Stickstoff führt. Dem Nitroso-lactam I, n = 11 wird weiter unten die dem Kalottenmodell der Fig. 3 entsprechende Konstellation zugewiesen; Diese Fig. zeigt, wie eng die Wasserstoffatome der Polymethylenkette dem Sauerstoff der Nitrosogruppe benachbart sind. Die geringen Bewegungsmöglichkeiten der Molekel begünstigen die Ausbildung der Wasserstoffbrücke, stabilisieren somit das Nitroso-acylamin-System.

Nur die beiden niedersten Glieder der Reihe der Nitroso-lactame sind unzersetzt flüchtig; die Hochvakuum-Destillation des Nitroso-piperidons ist allerdings schon gefährlich. Bei allen anderen Nitroso-lactamen findet schon weit unterhalb des HV-Siedepunktes Zersetzung statt. Die Stickstoff-Entwicklung und die Untersuchung der Reaktionsprodukte lehren, daß dem Zerfall eine Isomerisierung zu II vorausgeht. Die physikal. Daten der Nitroso-lactame finden sich in Tab. 1, in die das Nitroso-phthalimidin (V) und Nitroso-β-indanon-isoxim (VI) mit aufgenommen sind.

B. Die Acylwanderung bei Nitroso-lactamen

Alle Nitroso-lactame, vom Sechsring an aufwärts, sind zum Übergang in die cyclischen Diazoester II befähigt, die dann ihrerseits, wie in der vorhergehenden Mitt.[7]) für ε-Diazo-caprolacton beschrieben, unter Stickstoff-Freisetzung zerfallen und im inerten Solvens ε-Oxy-carbonsäure-polyester liefern. Die Polyester wurden in die kristallisierten Hydrazide übergeführt; die Tab. 1 enthält die Schmelzpunkte der so gewonnenen ε-Oxy-carbonsäure-hydrazide.

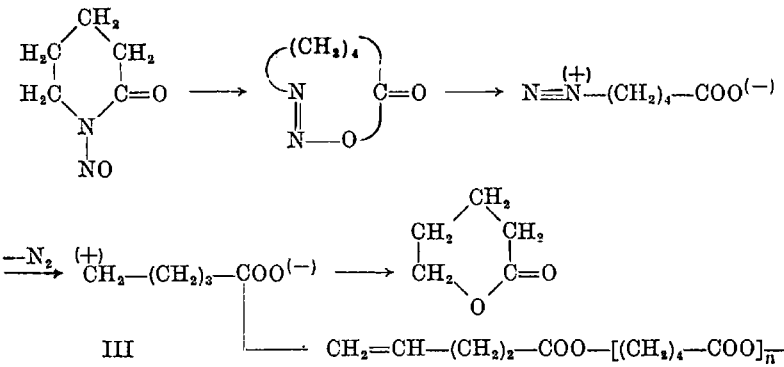
Schon bei der präparativen Bearbeitung gab sich die Neigung der Nitroso-lactame zur Umlagerung in Diazo-ester als sehr unter-

Tab. 1

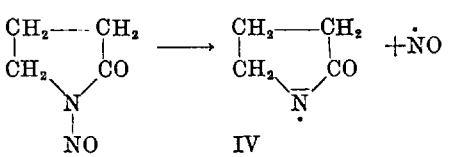
Nitroso-lactam	Schmp.	Sdp.	Schmp. von $HO(CH_2)_{n-2}—CO—NH—NH_2$
I, n = 5	—25°	123°/14	
6	45,5—47°	85°/0,1	105 —107°
7	12,8—14°	Zers.	116,5—117,5°
8	40° (Zers.)	„	124 —124,5°
9	—	„	129,5—130,5°
10	—	„	132 —134°
11	—	„	135 —137°
V . . .	156°	200°/10	
VI . . .	114—115°	Zers.	

[7]) R. Huisgen und J. Reinertshofer, A. 575, 174 (1952).

schiedlich zu erkennen. Während Nitroso-caprolactam in der Kälte bequem zu handhaben ist, zeigt die benzolische Lösung des frisch bereiteten Nitroso-cyclo-octanon-isoxims (I, n = 9) schon beim Trocknen bei 0° dauernd gelinde Stickstoffentwicklung. Das Nitroso-piperidon ist erwähnenswert wegen seiner Stabilität; erst oberhalb 100° vollzieht sich die Acylwanderung mit merklicher Geschwindigkeit. Der Zerfall des cyclischen Diazoesters liefert in diesem Fall neben dem Polyester das δ-Valerolacton. Hier treten also beide Stabilisierungsmöglichkeiten des Carboniumbetains III, die inter- und die intramolekulare, nebeneinander auf, wie das folgende Formelschema zeigt:



Das *Extrem an Stabilität* liegt im *Nitroso-pyrrolidon* (I, n = 5) vor, das glatt im Hochvakuum, in kleinen Mengen auch im Wasserstrahlvakuum unzersetzt destillierbar ist. Erst oberhalb 140° zerfällt es im inerten Lösungsmittel mit merklicher Geschwindigkeit. Dabei wird neben Stickstoff auch Stickoxyd in Freiheit gesetzt. Für einen Zersetzungsversuch in Nitrobenzol bei 160° ergab die Gasanalyse der flüchtigen Reaktionsprodukte 35% Stickstoff und 47% Stickoxyd, bezogen auf den eingesetzten Nitrosokörper. Als Produkt des Zerfalls des cyclischen Diazoesters II, n = 5 wird γ-Butyro-lacton isoliert. Das Stickoxyd geht vermutlich aus einer Homolyse des Nitroso-pyrrolidons hervor:



Unsere Erwartung, in der Zerfallslösung das Dimere von IV, ein Di-pyrrolidonyl, vorzufinden, bestätigte sich nicht. Statt dessen konnten wir die Produkte einer radikalischen Substitution des aromatischen Lösungsmittels fassen. Außer in Nitrobenzol wurde

bislang der Zerfall in techn. Pseudocumol untersucht, wobei wir Körper erhielten, deren Analysenzahlen ein durch zwei Radikale IV substituiertes Trimethyl-benzol und ein entsprechendes Cumaronderivat[8]) wahrscheinlich machen. Wir prüfen zur Zeit die Anwendungsgrenzen der neuen Radikalsubstitution und werden darüber später berichten. Die Acylwanderung erfolgt also beim Nitrosopyrrolidon extrem schwer; man muß einen Temperaturbereich aufsuchen, in dem bereits die Thermolyse der Nitrosoverbindung in Konkurrenz tritt.

Zur azotometrischen Messung der Zerfallsgeschwindigkeit der Nitroso-lactame bedienten wir uns der für Nitroso-caprolactam beschriebenen Meßmethodik[7]). Dort wurde auch schon gezeigt, daß für die Stickstoff-Freisetzung allein die hier interessierende Acylwanderung geschwindigkeitsbestimmend ist. Tab. 2 orientiert über

Tab. 2
Geschwindigkeit der Isomerisierung von Nitroso-lactamen zu cyclischen Diazo-estern
Azotometrische Messung der Stickstoffentwicklung

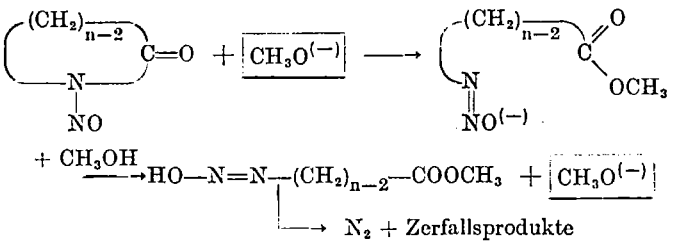
I, n =	Lösungsmittel	Temp. in °C	Halbwertszeit
5	Nitrobenzol	150,5	160 Minuten
		169,8	29,5 „
6	Pseudocumol	110,0	53,8 „
		115,0	32,5 „
		120,0	21,4 „
7	Benzol	35,0	136 „
		40,0	75 „
		45,0	42 „
8	Benzol	20,1	57,5 „
		26,0	26,5 „
		30,0	16,0 „
9	Benzol	19,9	20,3 „
		25,0	10,9 „
		29,9	6,2 „
10	Benzol	40,0	260 „
		50,1	98,8 „
11	Pseudocumol	70,0	17,5 „
		75,0	10,0 „
		80,0	5,8 „

die Resultate der Messungen bei verschiedenen Temperaturen. Während der Arbeit stellte sich heraus, daß für die Anfangs- und Endglieder der Reihe das als Lösungsmittel vorgesehene Benzol nicht mehr verwendbar ist. Die in Pseudocumol resp. Nitrobenzol gemessenen RG-Konstanten dürften aber mit den übrigen Meßdaten wohl vergleichbar sein, da wir beim Nitroso-caprolactam die praktische Unabhängigkeit der Isomerisierungs-Geschwindigkeit

[8]) Nach H. G. Frank, Ang. Chem. **63**, 262 (1951) enthält techn. Pseudocumol aus Steinkohlenteer bis zu 20% Cumaron.

vom Lösungsmittel konstatierten. Sämtliche Zerfallsreaktionen zeigten einen sauber auswertbaren Ablauf nach dem Gesetz der ersten Ordnung.

Die RG-Konstanten für Nitroso-pyrrolidon waren aus den oben genannten Gründen nicht durch direkte volumetrische Verfolgung der Gasentbindung zu erhalten. Zum Verständnis der hier angewandten Methode ist zu erwähnen, daß sämtliche Nitroso-lactame die früher besprochene Acylablösung[7]) mit Basen nach folgendem Schema zeigen:



Die Geschwindigkeit dieser basenkatalysierten Ringöffnung ist bei *allen Nitroso-lactamen* incl. Nitroso-pyrrolidon *sehr groß*. Die glatte Reaktion mit Kaliumcarbonat in Methanol diente uns als Methode zur Bestimmung des aktiven Gehalts von Nitrosolactam-Präparaten; der freigesetzte Stickstoff ist dem Nitrosolactam streng äquivalent. Der Zerfall des Nitroso-pyrrolidons im aromatischen Lösungsmittel wurde mit einer azotometrischen Restmethode verfolgt. Der Zerfallslösung wurden zu definierten Zeiten Proben entnommen, die mit Methanol gemischt und bei 0° mit Kaliumcarbonat zur Reaktion gebracht wurden. Es gelingt so, den zeitlichen Abfall der Konzentration des Nitrosokörpers zu messen. Die so ermittelten RG-Konstanten sind Summenwerte der Konstanten der konkurrierenden Reaktionen. Für die Konstanten der Acylwanderung dürfen nur 35% der gefundenen Werte berücksichtigt werden. Da den beiden Konkurrenzreaktionen durchaus nicht die gleiche Temperaturabhängigkeit zukommen muß, ist die zu 32,6 kcal ermittelte Aktivierungsenergie sicher nur größenordnungsmäßig richtig.

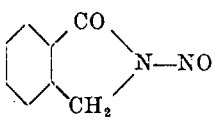
Tab. 3 enthält die aus dem Temperaturgang der RG-Konstanten ermittelten Arrhenius-Parameter sowie die aus diesen errechneten Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion bei 40°, die einen klaren Vergleich der unterschiedlichen Neigung der Nitroso-lactame zur Acylwanderung gestatten. *Die RG-Konstanten überstreichen einen Bereich von nicht weniger als neun Zehnerpotenzen!* Zum Vergleich wurden die Isomerisierungs-Geschwindigkeiten je eines offenkettigen Nitroso-acyl-aryl- und -alkyl-amins in die Tab. aufgenommen. Die Nitrosoverbindung des elfgliedrigen Lactamringes nähert sich in der RG der Acylwanderung schon dem Wert des reaktionsträgen offen-

Tab. 3
Geschwindigkeit der Isomerisierung der Nitrosolactame

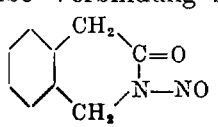
I, n =	$k_{40°} \cdot 10^7$ sec^{-1}	E in kcal	log A
5	0,00029	32,6±2	12,47
6	0,65	27,6±2	12,10
7	1540	22,9±0,2	12,18
8	24200	22,8±0,2	13,31
9	57500	20,9±0,2	12,36
10	443	—	—
11	157	26,6±0,2	13,77
Nitroso-benz-anilid . .	219000	21,1±0,3	13,03
Nitroso-benz-methylamid	24,1	25,7±0,3	12,35

kettigen Nitroso-acyl-alkyl-amins; die für I, n = 5 und 6 gemessenen Konstanten sind sogar wesentlich kleiner. Die Ausnahmestellung der Nitrosolactame in der Richtung größerer Umlagerungsgeschwindigkeit beschränkt sich also auf den engen Bereich der Ringgliederzahlen von 7—9. Die Spitzenwerte der Nitroso-lactame erreichen die RG-Größenordnung der Nitroso-acyl-aryl-amine, sind z. B. größer als der des Nitroso-acet-anilids ($k_{40°} = 12400 \cdot 10^{-7}$ sec^{-1}). *Die Aktivierungsenergien* diktieren vor allem die unterschiedlichen RG-Werte, zeigen einen inversen Gang in Abhängigkeit von der Ringgröße. Die Aktionskonstanten liegen in einem Bereich von einundeinhalb Zehnerpotenzen und verraten keine einfache Beziehung zur Ringgröße.

Die ungewöhnliche Reaktionsträgheit des fünfgliedrigen Nitrosolactamringes läßt sich auch am Nitroso-phthalimidin (V) von C. Graebe[9]) demonstrieren. Die gelbe Verbindung schmilzt bei



V



VI

156° ohne Zersetzung und kann, wie wir feststellten, *gegen 200°/12 mm ohne jede Veränderung destilliert werden.* Die „auffallende Reaktion"[9]) dieses Nitrosokörpers mit verd. Natronlauge, die zu Phthalid und Stickstoff führt, entspricht dem Schema der Acylablösung mit Basen (S. 202). Auch die Zugabe von Piperidin zur kalten benzolischen Lösung löst eine stürmische Stickstoffentwicklung aus.

Als Vergleichskörper erschien uns noch ein aliphatisches sechsgliedriges Lactam mit eingebautem Benzolkern wünschenswert. Durch Reaktion des β-Indanons mit Stickstoffwasserstoffsäure und Schwefelsäure erhielten wir das 3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, dessen Nitrosoverbindung (VI) sich bei 135° in Xylol flott zersetzt

[9]) B. **17**, 2598 (1884).

und 61% d. Th. an Stickstoff liefert neben etwas Stickoxyd. Die Bereitschaft zur Umlagerung entspricht etwa der des Nitrosopiperidons (I, n = 6).

C) Diskussion der Umlagerungsgeschwindigkeit der Nitroso-lactame

Der erhebliche Größenbereich, über den sich die RG-Konstanten verteilen, fordert eine theoretische Deutung geradezu heraus. Die Halbwertszeiten für die unimolekulare Acylwanderung bei 40° betragen für den schnellsten und den langsamsten Vertreter der homologen Reihe *2 Min.* resp. *760 Jahre*. Die graphische Aufzeichnung der RG-Konstanten der Acylwanderung in Abhängigkeit von der Ringgröße in Fig. 1 zeigt das *ausgeprägte Maximum* beim Neunring; erst die log k-Werte der Fig. verraten die großen Unterschiede auch der RG-Werte der kleinen und großen Ringe.

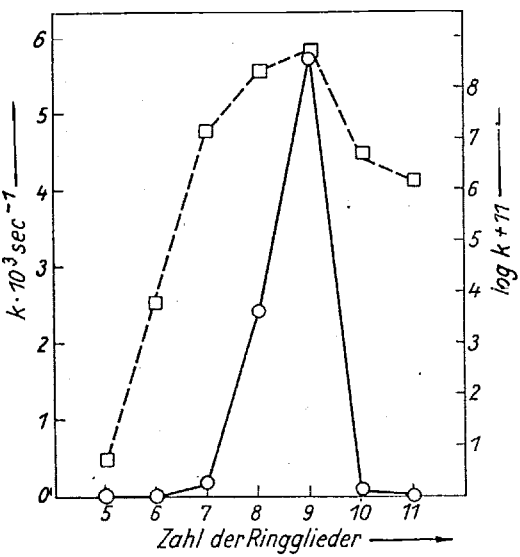
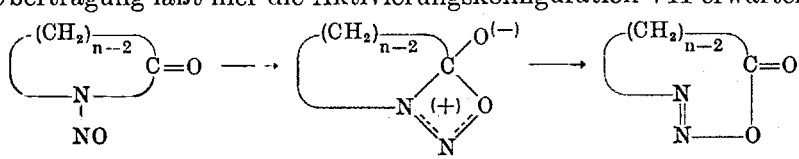


Fig. 1. Geschwindigkeit der Isomerisierung der Nitrosolactame (I)
Die als Kreise gekennzeichneten RG-Konstanten beziehen sich auf den linken Ordinatenmaßstab; die Quadrate sind die log k-Werte des rechten Maßstabs.

Dieses Passieren eines Maximums in den RG-Konstanten sowie eines Minimums in den Aktivierungsenergien deutet auf das *Spiel zweier Faktoren* hin, die die Bereitschaft des Nitroso-lactams zur Umlagerung in den Diazoester in Abhängigkeit von der Ringgröße *gegensinnig beeinflussen*.

Zum Verständnis dieser beiden Faktoren greifen wir auf den „Abrollmechanismus" der Acylwanderung zurück, der in einer vorhergehenden Mitt.[10]) wahrscheinlich gemacht wurde. Die sinngemäße Übertragung läßt hier die Aktivierungskonfiguration VII erwarten:



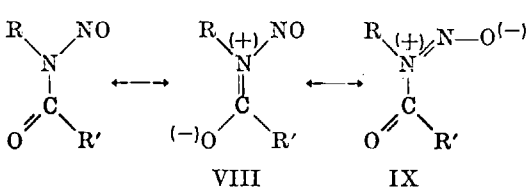
I VII II

[10]) R. Huisgen und L. Krause, A. **574**, 157 (1951).

Die beiden gegensinnig wirkenden Faktoren müssen also den Übergang von I in VII beeinflussen.

Der erste Faktor wirkt sich auf das Energieniveau des Übergangszustandes VII aus. Es handelt sich um ein *Ringspannungsmoment*, dessen Natur schon bei der Untersuchung der aromatischen Nitrosolactame[11]) geklärt wurde. Die Spannung des vorübergehend auftretenden Vierrings geht als konstanter Betrag stets in die Aktivierungsenergie ein. Bei kleinen Lactamringen tritt nun eine zusätzliche Beanspruchung der Bindungswinkel ein, am stärksten beim Nitroso-pyrrolidon (I, n = 5). Diese Molekel ist durchgehend eben gebaut; auch im Übergangszustand (VII, n = 5) müssen die Bindungen des zentralen Aminstickstoffs, da das vierte Elektronenpaar in einer π-Bindung vorliegt, in einer Ebene liegen. Die Bindungsebene der Carbonylgruppe muß bei der Bildung von VII in eine tetraedrische Konfiguration umklappen, was eine *ungewöhnliche Verzerrung* der Molekel erfordert. Diese zusätzliche Baeyer-Spannung erhöht die Aktivierungsenergie der Acylwanderung derart, daß die RG im Vergleich zum offenkettigen Nitroso-acyl-alkyl-amin um drei Zehnerpotenzen absinkt. Mit steigender Gliederzahl des Lactamringes wirkt sich dieser Wechsel in der Bindungsweise des Carbonylkohlenstoffs energetisch immer geringer aus, dürfte etwa vom Achtring an aufwärts seinen Einfluß auf das Energieniveau des Übergangszustandes VII ganz einbüßen. Diese Spannung im Übergangszustand ist also ein *Faktor, der die Umlagerung mit abnehmender Ringgröße in steigendem Maße erschwert.* Auch die Spannung im entstehenden trans-Diazo-ester-ring[11]) macht diese Reaktionserschwerung anschaulich.

Der zweite Faktor beeinflußt den Energiespiegel des Grundzustandes des Nitroso-lactams. Die Beteiligung polarer Grenzformeln (VIII und IX) verleiht den Bindungen des zentralen Stickstoffatoms partiellen Doppelbindungscharakter, führt somit zu einer

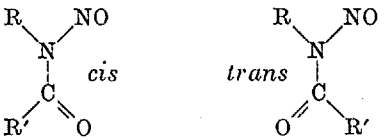


VIII IX

ebenen Konfiguration des Nitroso-acyl-amin-Systems mit *eingeschränkter freier Drehbarkeit*[10]). In bezug auf die CN-Achse des Säureamid-Systems sind aber zwei verschiedene Plankonfigurationen

[11]) R. Huisgen, A. **574**, 171 (1951).

möglich, die im folgenden als *cis*- und *trans*-Form bezeichnet werden sollen:



In Fig. 2 gibt der gestrichelte Kurvenzug den Gang der Mesomerie-Energie des Säureamid-Systems im Nitroso-acyl-amin bei einer vollen Drehung um die Achse der CN-Bindung wieder. Da das Verlassen der gemeinsamen Ebene mit einem Verlust an Mesomerie-Energie verbunden ist, sind die beiden Plan-Konfigurationen gleichermaßen energetisch begünstigt. Die Mesomerie-Stabilisierung des Amid-Systems dürfte unter Berücksichtigung der vorliegenden Konjugationskreuzung mit 8—12 kcal zu veranschlagen sein.

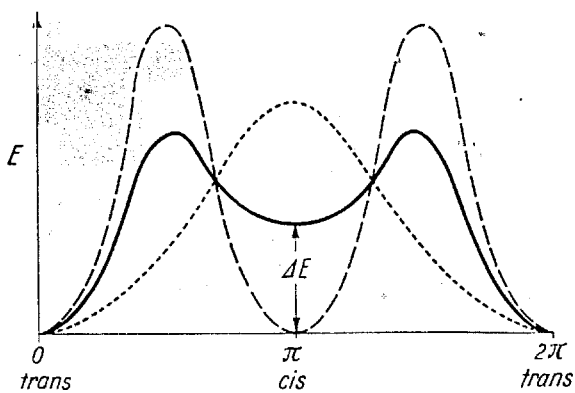


Fig. 2
Energieniveau des Nitroso-acyl-amins bei Drehung um die CN-Achse
– – – – Einfluß der Mesomerie-Energie (neg. Größe),
..... Elektrostatische Energie,
——— Zusammenwirken beider Energieformen.
Der relative Ordinatenmaßstab der beiden Energieformen ist willkürlich festgesetzt.

Nitrosogruppe und Carbonyl tragen infolge des mesomeren Effektes (Grenzformeln VIII und IX) negative Ladung. Da sich die *elektrischen Gruppenmomente* in der *cis*-Form addieren, in der ebenen *trans*-Form dagegen weitgehend aufheben, muß die *cis*-Form energiereicher sein. Bei der Drehung um die CN-Achse passiert diese Coulomb-Energie ein Maximum in der planen *cis*-Form (punktierte Kurve der Fig. 2). Die ausgezogene Potentialkurve der Fig. 2 illustriert das Zusammenspiel beider Energieformen und zeigt, daß sich die *cis-Konfiguration in einem Energiesattel* befinden muß,

dessen Niveau erheblich über dem der trans-Form liegt. Daß die offenkettigen Nitroso-acyl-amine tatsächlich die energiearme *trans*-Form als Vorzugskonfiguration aufsuchen, wird weiter unten durch Dipolmoment-Messungen bewiesen. Diese Messungen zeigen auch, daß der durch Coulomb-Abstoßung der gleichsinnig polarisierten Gruppen hervorgerufene Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Form (ΔE in Fig. 2) recht erheblich sein muß.

In den Nitroso-lactamen niederer Ringgröße findet sich als Folge des cyclischen Baues die energiereiche *cis*-Form des Nitroso-acyl-amin-Systems *erzwungen*. Damit ist das die Umlagerung fördernde Moment klar. Da die Acylwanderung durch eine Torsion der CN-Bindung eingeleitet wird und im Übergangszustand der konfigurative Unterschied (*cis*- und *trans*-Form) erlischt, sollte die Aktivierungsenergie im Falle des Nitroso-lactams um den Betrag ΔE kleiner sein als beim offenkettigen *trans*-konfigurierten System. Diese Hebung des Energiespiegels des Nitroso-acyl-amin-Systems wirkt sich allerdings nur dann auf die Aktivierungsenergie und Reaktionsgeschwindigkeit aus, wenn nicht gleichzeitig durch den S. 205 beschriebenen Faktor auch das Energieniveau des Übergangszustandes erhöht ist. Von dieser RG-Förderung als Folge des energiereichen *cis*-Systems profitieren die Nitroso-lactame also erst, wenn das obenerwähnte Spannungsmoment in VII verringert oder weggefallen ist.

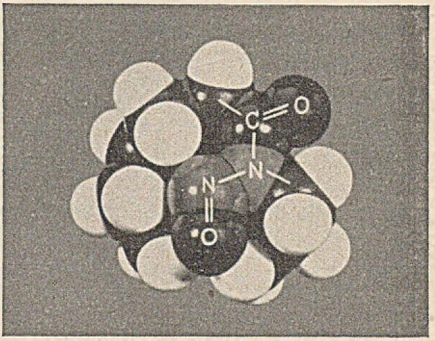


Fig. 3
Kalotten-Modell von I, n = 11

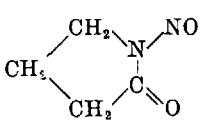
Überschreitet die Ringgröße des Nitroso-lactams eine kritische Schwelle, dann vermag sich das *cis*-Nitroso-acyl-amin-System gewissermaßen unter dem Ring hinweg in die *trans*-Konfiguration einzuspielen, d. h. mit einer ausreichenden Zahl von Methylengruppen lassen sich die *trans*-Stellungen des Nitroso-acyl-amins überbrücken. Mit der *Ermöglichung der energiearmen trans-Lage* geht das die Umlagerung fördernde Moment verloren: Nitroso-lactame mit großem Ring nähern sich wieder dem Verhalten offenkettiger Nitroso-acyl-amine. Im Modell mit Stuart-Kalotten bietet schon der neungliedrige Nitroso-lactam-Ring die Möglichkeit der spannungsfreien ebenen *trans*-Konfiguration. Der steile Abfall der RG-Werte zwischen Neun- und Zehnring (Fig. 1) legt nahe, daß erst das um ein Glied reichere Nitrosolactam in den Genuß der

energiearmen stabilen Konfiguration gelangt. Fig. 3 zeigt das *trans*-konfigurierte Nitroso-cyclodecanon-isoxim in Atomkalotten mit der gegen die Polymethylenkette weisenden Nitrosogruppe.

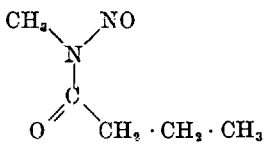
Mit dem Antagonismus dieser beiden, die Acylwanderung der Nitroso-lactame beeinflussenden Momente kann das Passieren eines Extremwertes der RG bei steigender Ringgröße als geklärt gelten. Da die Desaktivierung durch Einstellung in die ebene *trans*-Lage erst bei relativ hohen Ringgrößen erfolgt, muß es sich bei dem Extremum um ein steiles Maximum handeln. Zu diesen groben energetischen Faktoren dürften sich gewiß noch Effekte zweiter Ordnung gesellen, der *Konstellation* der Polymethylen-Kette entspringend. Eine exakte Deutung etwa des beim neungliedrigen Ring auftretenden Maximalwertes würde wohl die Berücksichtigung dieser Feineffekte erfordern.

D) Vergleich der offenkettigen und cyclischen Nitroso-acyl-alkyl-amine

Die Interpretation der Sonderstellung der Nitroso-lactame basiert auf dem Postulat der Bevorzugung der ebenen *trans*-Konfiguration des Nitroso-acyl-amin-Systems. Obwohl die Argumentation für den Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Form einleuchtend sein dürfte, haben wir doch eine experimentelle Sicherung angestrebt. Der Ausgleich der elektrischen Momente von Nitrosamin- und Carbonamid-Gruppe in der *trans*-Form, ihre Addition in der *cis*-Konfiguration, sollten zu unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften führen. Wir haben daher das Nitroso-pyrrolidon (X) mit einem offenkettigen Nitroso-acyl-amin, dem Nitroso-methyl-n-butyr-amid (XI) verglichen (Tab. 4).



X



XI

Tab. 4

	Nitroso-methyl-butyramid	Nitroso-pyrrolidon
Siedepunkt bei 14 mm	60°	123°
Löslichkeit in 100 ccm bei 25°:		
Cyclohexan.	∞	0,082 g
Wasser	0,38 g	12,87 g
Farbe	blaßrosa	kräftig rotorange
Dipolmoment (Benzol 25°) . . .	0,92 D	4,58 D

Der höhere Sdp. des Nitroso-lactams deutet auf stärkere Assoziationskräfte, die sehr wohl elektrostatischer Natur sein können. Noch charakteristischer sind die Unterschiede in der Löslichkeit: Das polare cyclische Nitroso-acyl-amin ist leicht löslich in Wasser, fast unlöslich in Cyclohexan; die umgekehrten Löslichkeitsverhältnisse bei XI stehen in Einklang mit dessen Unpolarität durch innere elektrostatische Kompensation. Völlig eindeutig im Sinne einer Bestätigung unseres Postulats sind schließlich die *Dipolmomente*[12]). Das Moment des offenkettigen Nitroso-acyl-amins beträgt nur ein Fünftel des für das Nitroso-lactam gefundenen hohen Werts von 4,58 D!

Selbst die Kenntnis des etwa 3,4 D betragenden Moments der aliphatischen Säureamidgruppe[13]) sowie der Abstands- und Winkelwerte des Nitroso-acyl-amin-Systems erlaubt die exakte rechnerische Erfassung der beiden Gruppenmomente nicht. Die Konjugationskreuzung, d. h. die Beanspruchung des freien Elektronenpaars am Stickstoff seitens der Carbonyl- und Nitrosogruppe vermindert nicht nur den Betrag der Gruppenmomente, sondern ändert auch deren Richtung. Die Daten legen lediglich den Schluß nahe, daß der Nitrosamin-Gruppierung ein etwas höheres Moment zukommt als dem Säureamid-System. Der Wert von 3,98 D für Dimethyl-nitrosamin[14]), das einzige gemessene aliphatische Nitrosamin, scheint das zu bestätigen.

Zu dem zu 0,9 D gefundenen Dipolmoment von XI tragen vermutlich zwei Komponenten bei, einmal eine endliche Vektorsumme der beiden Gruppenmomente in der *trans*-Form, zum anderen eine vielleicht nur sehr kleine Gleichgewichtskonzentration an der *cis*-konfigurierten Form. Die Rotationsbehinderung der CN-Bindung ist ja keine vollständige, sondern nur eine beschränkte. Exakte Messungen der Temperaturabhängigkeit der Dielektrizitätskonstanten sollten dieses Gleichgewicht, damit auch den Unterschied von *cis*- und *trans*-Form in der freien Energie zu erfassen gestatten.

Mit Sicherheit beweisen die Moment-Messungen das Postulat der *Koplanarität für offenkettige Nitroso-acyl-amine* sowie die *Zuordnung der trans-Konfiguration*. Ohne Drehbarkeitseinschränkung der CN-Bindung würden alle Drehwinkel gleichmäßig vertreten sein; die Integration über die Dipolmomente der Formen mit allen möglichen Torsionswinkeln müßte zu einem weit größeren Moment als dem für das offenkettige System gefundenen führen. Die Beweisführung für die Vorzugskonfiguration entspricht ganz derjenigen, mit deren Hilfe man den Carbonestern die ebene *trans*-Konfiguration zuzuweisen vermochte[15]).

---

[12]) Herrn Dipl.-Phys. H. Walz (Physikal. chem. Institut der Univ. Tübingen) danken wir für die Messungen der Dielektrizitäts-Konstanten. Nicht minder schulden wir Herrn Prof. G. Kortüm für sein freundliches Entgegenkommen Dank.

[13]) W. W. Batos und M. E. Hobbs, Am. Soc. **73**, 2151 (1951).

[14]) E. G. Cowley und J. R. Partington, Soc. **1933**, 1255.

[15]) A. Eucken und Meyer, Physikal. Z. **30**, 397 (1929); C. T. Zahn, ib. **33**, 730 (1932); Trans. Farad. Soc. **30**, 804 (1934), R. J. B. Marsden und L. E. Sutton, Soc. **1936**, 1383.

Fig. 4 zeigt schließlich noch die Unterschiede in der Lichtabsorption der beiden Nitrosokörper X und XI[16]). Die Fixierung der *cis*-Konfiguration im Ring hat eine Rotverschiebung des UV-Maximums um 9 mμ sowie eine solche des ganz schwachen Maximums an der Grenze des Sichtbaren um 18 mμ zur Folge.

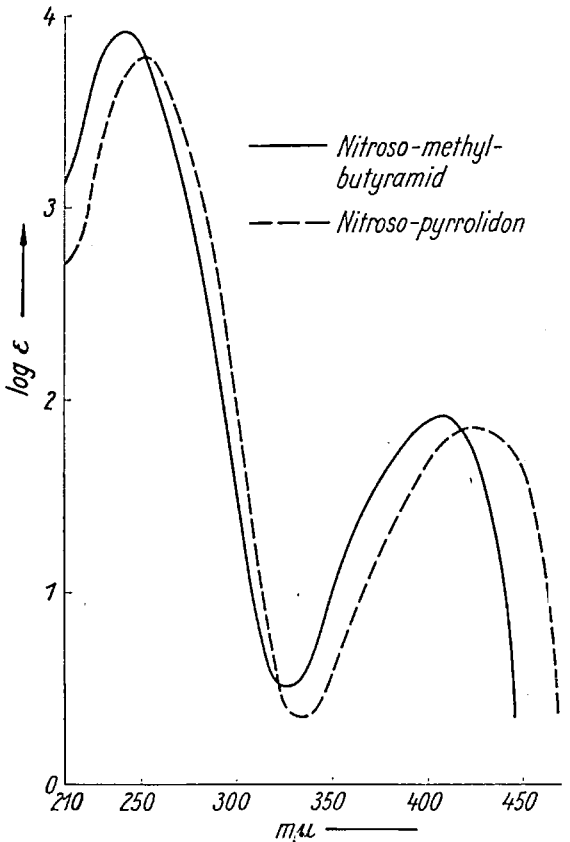


Fig. 4. Lichtabsorption von *cis*- und *trans*-Nitroso-acyl-amin

Den Farbwerken Hoechst (Herrn Prof. G. Ehrhart) sowie den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen (Herrn Dr. A. Wingler), sei für die Überlassung von Chemikalien gedankt. Herr Prof. K. Ziegler, Mülheim, stellte uns dankenswerterweise das Ausgangsmaterial für die Darstellung von Cyclodecanon zur Verfügung. Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft für eine Sachbeihilfe zu danken, ist uns eine angenehme Pflicht.

Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von *Heinrich Ehrmann*)

Zur Darstellung der Lactame

Die homologe Reihe der Lactame wurde von L. Ruzicka, M. Kobelt, O. Häfliger und V. Prelog[1]) beschrieben. Wie dort überführten wir die Ringketone in die Oxime, die anschließend durch Vakuumdestillation gereinigt wurden. Die Beckmannsche Umlagerung führten wir mit einer Variante der Methode von O. Wallach[18]) durch: Die Lösung des Isoxims in kalter konz. Schwefelsäure wurde zu im Ölbad vorgewärmter konz. Schwefelsäure unter Rühren zugetropft, wobei die Innentemperatur zwischen 120 und 125° gehalten wurde. Anschließend hält man noch 10 Min. diese Temperatur und arbeitet nach dem Erkalten in der üblichen Weise auf. Diese Arbeitsweise bietet eine bessere Möglichkeit der Temperaturkontrolle und der Ableitung der Reaktionswärme.

[16]) Herrn Dr. H. Dannenberg und Herrn Dipl.-Chem. Stoidle, Max-Planck-Institut für Biochemie, danken wir für die Aufnahme der Absorptionsspektren mit dem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU.

[17]) Helv. **32**, 544 (1949).

[18]) A. **312**, 171 (1900).

Nitroso-pyrrolidon (I, n = 5)

In eine Lösung von 30 g reinem Pyrrolidon in 100 ccm 4n-Salzsäure läßt man unter Kühlung mit Kältemischung und mechanischer Rührung innerhalb 30 Min. 29 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser eintropfen. Nach weiteren 30 Min. Rühren trennt man von dem abgeschiedenen Öl und zieht die wäßrige Phase mit 8-mal 50 ccm Chloroform aus. Öl und Chloroformextrakte werden vereinigt, 2-mal mit wenigen ccm Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Unter schwach vermindertem Druck wird das Lösungsmittel bei 35—40° abdestilliert, anschließend der Nitrosokörper der Hochvakuum-Destillation unterworfen. Bei 86°/0,3 mm gehen 36 g = 90% d. Th. an Nitroso-pyrrolidon über. Rotgelbes Öl, das gegen —26° schmilzt, nachdem es in fester Kohlensäure zum Erstarren gebracht wurde. Positive Liebermann-Reaktion. Es ist zweckmäßig, bei der Destillation des Nitroso-pyrrolidons stets einen Tropfen Eisessig zuzusetzen, da schon das Glasalkali die basenkatalysierte Zersetzung einleiten kann.

$n_D^{25} = 1{,}4965$; $d_4^{25} = 1{,}225$

Analysiert wurde das HV-destillierte Präparat:

$C_4H_6N_2O_2$ (114,10)	Ber.	C 42,10	H 5,30
	Gef.	» 42,03	» 5,43

Reaktion mit Methanol und Kaliumcarbonat

Vorversuche hatten ergeben, daß schon kleine Mengen Alkali genügen, um eine heftige Zersetzung unter Stickstoffentwicklung auszulösen. Eine eiskalte Lösung von Nitroso-pyrrolidon in Methanol entwickelt auf Pottasche-Zusatz in wenigen Minuten eine äquimolare Menge Stickstoff.

20 g Nitroso-pyrrolidon in 50 ccm abs. Methanol läßt man innerhalb einer Stunde in die gerührte und mit Eis-Kochsalz gekühlte Suspension von 5 g feingepulvertem Kaliumcarbonat in 150 ccm abs. Methanol einfließen. Innerhalb zweier weiterer Stunden läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Alsdann wird abgesaugt, die Lösung mit einigen Tropfen Eisessig neutralisiert, das Methanol langsam über eine Kolonne abdestilliert. Der Test mit Bromwasser zeigt, daß das Lösungsmittel keine Anteile des ungesättigten Esters enthält. Der Rückstand wird mit 20 ccm Äther und 20 ccm Wasser digeriert, anschließend noch mehrfach mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über $CaCl_2$ destilliert. Bei 58°/12 mm gehen 7,5 g *γ-Methoxy-buttersäure-methylester* über, der nach einer zweiten Destillation analysiert wird.

$C_6H_{12}O_3$ (132,10)	Ber.	C 54,52	H 9,16	CH_3O 47,0
	Gef.	» 54,16	» 8,70	» 46,3

Die Waschwässer werden vereinigt, zunächst in der Kälte scharf gegen Phenolphthalein neutralisiert, anschließend bei 90° mit Natronlauge titriert bis zur bleibenden Rotfärbung. Der Verbrauch zeigt 5,2 g *Butyrolacton* an, dessen Isolierung wie unten beschrieben vorgenommen werden kann.

Zur Identifikation wird der γ-Methoxy-buttersäure-methylester durch eintägiges Schütteln mit überschüssigem wäßrigem Ammoniak auf der Maschine in Lösung gebracht, nach Eindampfen i. V. destilliert. *Das γ-Methoxy-n-butyr-amid* schmilzt nach Umlösen aus Cyclohexan bei 57—58°. Literatur-Schmp. 59°[19]).

Zerfall in Nitrobenzol

20 g Nitrosopyrrolidon werden in 170 ccm reinem Nitrobenzol in einem Rundkolben unter Stickstoff 4 Stunden auf 200° erhitzt, wobei unter Dunkelfärbung der Reaktionslösung 3,5 Liter Gas in Freiheit gesetzt werden. Auf Grund der Gasanalyse handelt es sich um 46% Stickstoff und 54% Stickoxyd.

[19]) Kilpi, Z. ph. Ch. **80**, 185 (1912).

Beim Abdestillieren des Nitrobenzols im Wasserstrahlvakuum geht das gebildete Butyrolacton mit über. Die Titration mit Natronlauge in der Hitze bis zur bleibenden Phenolphthalein-Rötung weist auf 2,1 g γ-Butyrolacton hin. Die das Natriumsalz der γ-Oxy-buttersäure enthaltende wäßrige Phase wird i. V. zur Trockne gebracht, der Salzrückstand in 20 ccm 2n-Salzsäure gelöst und 10 Stunden mit Äther perforiert. Der Rückstand der Ätherlösung geht bei 88—89°/12 mm farblos über: 1,9 g γ-Butyrolacton. 389,2 mg verbrauchen 44,8 ccm 0,1n-Natronlauge.

Äquivalentgewicht Ber. 86,1 Gef. 87,0

Zur Identifikation wird mit Chromsäure in wäßrig-schwefelsaurer Lösung oxydiert. Nach häufigem Ausäthern erhält man aus den eingedampften Ätherextrakten Bernsteinsäure vom Schmp. 183°.

Für die Ausrechnung der RG-Konstanten der Acylwanderung wurde das Verhältnis der Konkurrenzreaktionen in Nitrobenzol bei 160° benötigt. 0,5 g Nitroso-pyrrolidon wurden bei dieser Temperatur zum Zerfall gebracht, das entstehende Gas unter Nachspülen mit Kohlendioxyd über Kalilauge aufgefangen. Die Gasausbeute beträgt 80,3%; das Gas enthält 58% Stickoxyd und 42% Stickstoff.

Nitroso-piperidon (I, n = 6)

5 g α-Piperidon (Sdp. 140°/14) werden in 50 ccm trockenem Äther gelöst und unter Eiskühlung mit nitrosen Gasen behandelt. Nach wenigen Min. scheiden sich blaßgelbe Kristalle aus, die sich beim weiteren Einleiten von N_2O_3 wieder lösen. Die schließlich dunkelgrüne Lösung wird mit Eiswasser, anschließend mit Bicarbonatlösung gewaschen und noch 10 Min. über festem Natrium-bicarbonat stehengelassen. Nach Abgießen bringt man den Nitrosokörper durch Abkühlen der ätherischen Lösung mit fester Kohlensäure zur Kristallisation: 4,7 g vom Schmp. 38—43°. Die gelben Kristalle werden zweimal aus abs. Äther auf die gleiche Weise umgelöst und zeigen dann einen Schmp. von 45,5—47°.

$C_5H_8N_2O_2$ (128,14) Ber. C 46,86 H 6,29
Gef. » 47,09 » 6,38

Nitroso-piperidon reizt die Schleimhäute, explodiert beim Erhitzen über freier Flamme und gibt kräftige Liebermann-Reaktion. Eine kleine Probe ging bei 84—87°/0,1 mm über. Beim Versuch der Reinigung eines 15 g-Ansatzes durch Hochvakuumdestillation wurde die Apparatur durch eine heftige Explosion zerstört. Der Nitrosokörper ist in Cyclohexan und Petroläther schwer, in Wasser mäßig, in Benzol, Methanol und Chloroform leicht löslich. Die Alkali-Empfindlichkeit ist sehr groß.

Zerfall in siedendem Toluol

4 g Nitroso-piperidon werden in 40 ccm Toluol 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Neben Stickstoff wird eine kleine Menge Stickoxyd freigesetzt. Die rotbraune Lösung hinterläßt nach dem Abziehen des Toluols 3 g eines noch Stickstoff enthaltenden Öls. Bei 107—114°/14 mm gehen 0,7 g eines blaßgelben Öls über, das sich als δ-*Valerolacton* erweist. Bei dem in heißer 2n-Natronlauge

löslichen Rückstand dürfte es sich um den *Polyester der δ-Oxy-valeriansäure* handeln.

133,9 mg des rohen Valerolactons verbrauchen bei der Titration in der Hitze gegen Phenolphthalein 12,47 ccm n/10-Kalilauge.

Äquivalentgewicht Ber. 100,1 Gef. 107,4

Zur Identifikation wird mit Hydrazinhydrat in das kristallisierte *δ-Oxy-n-valeriansäure-hydrazid* übergeführt, das nach Umlösen aus abs. Alkohol und aus Essigester bei 104—107° schmilzt und mit einem authentischen Präparat keine Depression gibt. Zur Beschaffung des Vergleichspräparats wurde Cyclopentanon mit alkalischem Wasserstoffperoxyd zu δ-Oxy-valeriansäure[20]) oxydiert und wie üblich in das Hydrazid übergeführt.

Entnitrosierung mit Essigsäure

Die Bereitschaft zum Austausch des Nitrosylrestes gegen ein Proton ist beim Nitroso-piperidon viel größer als bei I, n = 5. In warmem Eisessig ist eine Acylwanderung überhaupt nicht mehr zu erzielen, da ausschließlich Entnitrosierung stattfindet. Eine Reihe von kinetischen Messungen in jeweils 100 ccm Pseudocumol unter Zusatz von 15, 80 und 250 mg Essigsäure zeigt zunehmende RG-Konstanten des unimolekularen Zerfalls infolge Beteiligung der Entnitrosierung als Simultanreaktion. Halbwertszeiten in Pseudocumol bei 120°: Ohne Zusatz 21,4 Min., mit 15 mg Eisessig 20,2 Min., mit 80 mg Eisessig 17,4 Min. und mit 250 mg Essigsäure 14,2 Min.

Nitroso-cycloheptanon-isoxim (I, n = 8)

Cycloheptanon. Durch Kombination der Literaturangaben[1,2]) wurde für die Ringerweiterung des Cyclohexanons eine Routinemethode ausgearbeitet, die die Darstellung des sieben- und achtgliedrigen Ringketons im Rahmen des org. Praktikums gestattet.

Nitrosierung. 2 g Cycloheptanon-isoxim (Schmp. 26—27°)[17]) werden in 3 ccm Eisessig gelöst und bei 0° mit nitrosen Gasen bis zur Dunkelgrünfärbung gesättigt. Nach Versetzen mit 10 g Eis und Eiswasser bildet sich beim Anreiben ein gelber schaumiger Kristallbrei, der abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen wird. Eine Reinigung ist möglich durch Kristallisation aus Äther bei —60°. Schmp. bei 40° unter Zersetzung und Gasentwicklung. Unreine Präparate verpuffen schon bei Raumtemperatur. Positive Liebermann-Reaktion und kräftige Gasentwicklung mit Methanol und Pottasche.

Zerfall in Benzol. Die hellgelbe Lösung des Nitrosokörpers wird im Zuge des Zerfalls bei 50° farblos. Nach dem Abdampfen des Benzols digeriert man den zähen Rückstand mit Hydrazinhydrat in der Wärme. Das *ω-Oxy-önanthsäure-hydrazid* schmilzt nach Umlösen aus Alkohol bei 124—124,5°. Literatur-Schmp. 121—123°[21]). Farblose glänzende Blättchen.

$C_7H_{16}O_2N_2$ (160,23) Ber. C 52,47 H 10,07 N 17,49
Gef. » 52,74 » 9,89 » 17,12

Nitroso-cyclooctanon-isoxim (I, n = 9)

Die Nitrosierung wird wie beim achtgliedrigen Lactam vorgenommen. Die außerordentliche Bereitschaft zur Acylwanderung erlaubt eine Isolierung des Nitroso-lactams nicht. Das ölige Rohprodukt, das beim Versetzen der Eisessig-Lösung mit Wasser ausfällt, wird sofort in Benzol eingeschüttelt und nach Waschen mit Wasser und Trocknen über $CaCl_2$ für die kinetische Messung eingesetzt. Die benzolischen Zerfallslösungen werden anschließend vom Lösungsmittel

[20]) M. Fling, F. N. Minard und S. W. Fox, Am. Soc. **69**, 2467 (1947).

[21]) R. Robinson und L. H. Smith, Chem. Soc. **1937**, 371; S. L. Friess, Am. Soc. **71**, 2571 (1949) gibt 123° an.

befreit, der zurückbleibende Polyester wie üblich in das *ω-Oxy-capryl-säure-hydrazid* übergeführt, das nach Umlösen aus Methanol bei 129,5—130,5° schmilzt.

$C_8H_{18}N_2O_2$ (174,26)	Ber.	C 55,14	H 10,41	N 16,08
	Gef.	» 55,21	» 10,37	» 16,12

Nitroso-cyclo-nonanon-isoxim (I, n = 10)

Cyclononanon. 193 g Cyclo-octanon werden in 400 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 g pulverisierter Pottasche unter Rühren bei 0—5° innerhalb von 3 Tagen mit 360 g Nitroso-methyl-urethan versetzt. Wenn die Lösung farblos geworden ist, wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, anschließend i. V. übergetrieben, was bis 65°/20 mm übergeht. Aus dem Rückstand erhält man in Alkohol mit Semicarbazid 189 g Gemisch der Semicarbazone. Nichtketonische Anteile bleiben in der Mutterlauge. Die Semicarbazone werden mit verd. Schwefelsäure und Wasserdampf gespalten, das Ketongemisch sorgfältig i. V. fraktioniert. 70 g Cyclo-octanon werden zurückerhalten. Der weiteren Reinigung dient die fraktionierte Kristallisation der Semicarbazone aus Methanol. Es werden 9,2 g Cyclononanon und 8,3 g Cyclodecanon erhalten.

Cyclononanon-isoxim. Aus Benzol-Äther farblose Nadeln vom Schmp. 141,5—142°.

Die *Nitrosierung* gelingt mit nitrosen Gasen in Eisessig nur schlecht. Die anschließende Ausbeutebestimmung mit Methanol-Kaliumcarbonat weist auf eine nur geringfügige Nitrosierung hin.

In eine Lösung von 0,4 g Isoxim in 2,5 ccm Eisessig und 1 ccm Essigsäureanhydrid leitet man bei 0° 60 Min. lang nitrose Gase ein. Beim Versetzen der blaugrünen Lösung mit Eis scheidet sich ein blaßgelbes Öl aus, das positive Liebermann-Reaktion gibt. Es wird in Benzol aufgenommen, zur restlosen Entfernung des Acetanhydrids mit 1 ccm Methanol versetzt, nach kurzem Stehen bei 0° mehrfach mit Wasser gewaschen und mit $CaCl_2$ getrocknet. Die Zersetzung in Benzol bei 40° ergab 45,7 ccm Stickstoff bei 18°/706 mm. Der aktive Gehalt der Lösung an Nitrosolactam betrug also 69% d. Th.

Das wie üblich aus dem Polyester mit Hydrazin bereitete *ω-Oxy-pelargonsäure-hydrazid* zeigt nach Umlösen aus Alkohol den Schmp. 132—134°.

$C_9H_{20}O_2N_2$ (188,29)	Ber.	C 57,41	H 10,71	N 14,88
	Gef.	» 57,44	» 10,62	» 14,69

Nitroso-cyclo-decanon-isoxim (I, n = 11)

Cyclodecanon-isoxim. Die Beckmannsche Umlagerung liefert eine Ausbeute von 97% d. Th. Schmp. 161,5—163° nach Hülsenextraktion aus Äther.

Nitrosierung. 2 g Lactam und 10 g wasserfreies Kaliumacetat werden mit 15 ccm Acetanhydrid und 30 ccm Eisessig bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 0,4 g Phosphorpentoxyd zu und tropft unter Rühren und Eiskühlung 7 ccm einer 23-proc. Lösung von Nitrosylchlorid in Acetanhydrid ein. Nach weiterem einstündigem Rühren wird mit Eis und Eiswasser versetzt, das gelbbraune Öl in Benzol aufgenommen. Die benzolische Lösung des Nitrosolactams wird wie oben vom Rest Acetanhydrid befreit. Die mit Methanol-Pottasche vorgenommene Ausbeutebestimmung zeigt 64% d. Th. an Nitrosolactam an. Der Nitrosokörper gibt keine Farbreaktion mit Phenol und konz. Schwefelsäure. Die methanolische Lösung zeigt auf Piperidin-Zusatz hin kräftige Stickstoff-Entwicklung.

Der beim Zerfall in Benzol entstehende Polyester wird wie üblich über das *ω-Oxy-caprinsäure-hydrazid* charakterisiert. Farblose Nadeln aus Alkohol. Schmp. 135—137°.

$C_{10}H_{22}N_2O_2$ (202,29)	Ber.	C 59,37	H 10,96	N 13,85
	Gef.	» 59,54	» 10,78	» 14,06

Nitroso-β-indanon-isoxim (VI)

β-*Indanon-isoxim.* 10,8 g β-Indanon werden in 70 ccm Chloroform und 45 ccm einer 2,2-molaren Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform gelöst. In die gerührte Lösung tropft man unter Eiskühlung 25 ccm konz. Schwefelsäure ein, wobei Stickstoff entweicht. Nach weiterem halbstündigem Rühren wird vorsichtig mit Eis versetzt und unter Eiskühlung ammoniakalisch gemacht. Die abgehobene Chloroformlösung wird gewaschen, getrocknet, an Aluminiumoxyd gereinigt und eingeengt. Nach mehrfachem Umlösen aus Benzol 4,6 g farblose Kristalle vom Schmp. 149,5—150,5°.

C_9H_9ON (147,17)	Ber.	C 73,45	H 6,12
	Gef.	» 73,31	» 6,44

Nitrosierung. Beim Einleiten von nitrosen Gasen in die Lösung von 1 g Isoxim in 4 ccm Eisessig und 2 ccm Acetanhydrid bei 0° scheidet sich schon ein Teil des gelben Nitrosokörpers aus. Nach Verdünnen mit Eiswasser wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet: 1,1 g. Das Rohprodukt erweist sich bei der Methanol-Kaliumcarbonat-Reaktion als 73-proc. Zur Reinigung wird mehrfach aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Goldgelbe Blättchen vom Schmp. 113—115° (Zers.)

$C_9H_8O_2N_2$ (176,17)	Ber.	C 61,36	H 4,58	N 15,90
	Gef.	» 61,36	» 4,72	» 15,67

Zerfall in Xylol. Bei 135° werden im Laufe einiger Stunden 61% der äquimolaren Gasmenge in Freiheit gesetzt. Die Gasanalyse zeigt 92% Stickstoff, 5,1% Stickoxyd und 2,9% eines brennbaren Gases an.

Nitroso-methyl-n-butyramid (XI)

15 g N-Methyl-butyramid[22]) werden in 60 ccm Äther gelöst und unter Eiskühlung mit Salpetrigsäureanhydrid nitrosiert. Nach Waschen mit Eiswasser und Trocknen über $CaCl_2$ wird nach Entfernung des Lösungsmittels der Nitrosokörper bei 58—65°/15 mm destilliert. Eine zweite Destillation liefert 15,8 g einer blaßrosa gefärbten Flüssigkeit vom Sdp. 59—60°/14 mm. Die Farbe ist die gleiche wie die des Nitroso-methyl-urethans, mit dem das Nitroso-methyl-butyramid auch die Reizwirkung auf die Schleimhäute teilt. Die Verpuffung beim Erhitzen unter Normaldruck machte die Elementaranalyse schwierig.

$C_5H_{10}N_2O_2$ (130,15)	Ber.	C 46,14	H 7,75	N 21,53
	Gef.	» 46,79	» 8,03	» 20,32

Die mit Methanol-Kaliumcarbonat erzielte volumetrische Stickstoff-Bestimmung ergibt einen N-Gehalt von 21,30 und 21,37%.
$n_D^{25} = 1{,}4448$; $d_4^{25} = 1{,}0161$.

Die Messung der Zerfallsgeschwindigkeit der Nitrosolactame

mit der azotometrischen Methode wurde nach den früher[23]) gegebenen Richtlinien durchgeführt.

Bestimmung der Dipolmomente

Der Messung der Dielektrizitätskonstanten[12]) diente eine nach dem Prinzip der Doppelspannungs-Teilerschaltung[24]) gebaute Meßbrücke, die mit einem

[22]) G. F. D'Alelio und E. E. Reid, Am. Soc. **59**, 109 (1937).
[23]) R. Huisgen und G. Horeld, A. **562**, 137 (1949).
[24]) R. Schupp und R. Mecke, Z. f. El. Ch. **51**, 40 (1948).

Platinkondensator nach der Substitutionsmethode arbeitete[25]). Oscillatorfrequenz 10^7 Hz.

Als Lösungsmittel diente thiophenfreies, durch Kristallisation und Feinfraktionierung gereinigtes Benzol, dessen Reinheit durch Bestimmung von Dichte, Brechungsindex, UV-Spektrum und Dielektrizitätskonstante kontrolliert wurde.

Die Berechnung der Molpolarisation der gelösten Substanz bei unendlicher Verdünnung erfolgte nach der Näherungsgleichung von G. Hedestrand[26]):

$$P_\infty = \frac{\varepsilon_1 - 1}{\varepsilon_1 + 2} \cdot \frac{M_2 - \beta M_1}{d_1} + \frac{3\, M_1 \cdot \alpha \cdot \varepsilon_1}{d_1 (\varepsilon_1 + 2)^2}$$

Dabei ist $\varepsilon = \varepsilon_1 (1 + \alpha\gamma_s)$ und $d = d_1 (1 + \beta\gamma_s)$. α und β werden graphisch ermittelt. Für Reinbenzol gilt: $\varepsilon_1 = 2{,}2775$ und $d_1 = 0{,}8740$. Alle Messungen bei 25°.

Die Extrapolation der Molrefraktion auf große Wellenlängen ist im vorliegenden Fall schwierig, da man sich bei Refraktionsmessungen im Sichtbaren im Gebiet anomaler Dispersion befindet (Farbe!). Es wird daher auf die Extrapolation verzichtet, der bei der D-Linie gemessene Wert der Molrefraktion mit der ganzen Verschiebungspolarisation gleichgesetzt unter Vernachlässigung des Anteils der Atompolarisation. Die schließlich ausgerechneten Dipolmomente entsprechen also den in neueren amerikanischen Arbeiten häufig verwendeten μ_D-Werten.

Nitroso-pyrrolidon.

γ_s	d^{25}	ε^{25}		
0,00319	0,8751	2,3703	α = 12,80	μ = 4,58 D
0,00422	0,8755	2,3996	β = 0,3965	
0,00582	0,8762	2,4463	P_∞ = 457,2	
0,00708	0,8768	2,4818	P_E = 27,23	
0,00841	0,8774	2,5221		

Nitroso-methyl-butyramid.

γ_s	d^{25}	ε^{25}		
0,00175	0,8741	2,2813	α = 0,3905	
0,01044	0,8758	2,2864	β = 0,2327	μ = 0,92 D
0,02293	0,8783	2,2987	P_∞ = 51,31	
0,03120	0,8800	2,3045	P_E = 34,08	

[25]) H. Walz, Diplomarbeit Tübingen 1950.
[26]) Z. ph. Ch. B. 2, 428 (1929).

Über Peptid-Synthesen I

Von *Stefan Goldschmidt* und *Manfred Wick*

(Aus dem Org. Chem. Institut der Technischen Hochschule München)

(Eingelaufen am 30. November 1951)

Neben den klassischen Peptid-Synthesen von E. Fischer[1]) sowie von Th. Curtius[2]) und deren Schüler verfügen wir heute über eine Reihe neuer Methoden zur Herstellung von Peptidbindungen, auf deren Zusammenstellung hier verzichtet werden kann, da sie erst vor kurzem durch Th. Wieland[3]) eingehend referiert wurden. Das gemeinsame Merkmal aller dieser Synthesen besteht darin, daß die gemischten Anhydride aus Aminosäuren, die im allgemeinen am Stickstoff acyliert sind, und anderen Säuren mit der freien Aminogruppe eines weiteren Aminosäure- oder Peptid-moleküls zur Umsetzung gebracht werden (I). Dabei haben sich neben den gemischten

$$\text{I}\quad R\cdot NH\cdot \underset{R'}{\overset{H}{C}}CO\cdot X + H_2N\cdot \underset{R''}{\overset{H}{C}}\cdot COOR''' \rightarrow R\cdot NH\cdot \underset{R'}{\overset{H}{C}}\cdot CO\cdot NH\cdot \underset{R''}{\overset{H}{C}}\cdot COOR''' + HX$$

$$R = \text{acyl}\quad X = Cl,\ N_3,\ O\cdot PO(OR)_2,\ OCO\cdot C_6H_5\ \text{usw.}$$

Anhydriden aus Acyl-aminosäuren und anorganischen Säuren[4]) insbesondere auch solche mit organischen Säuren[5]) bewährt. Die in der vorliegenden und später folgenden Arbeit zu beschreibenden Peptid-Synthesen verfolgen das Ziel, die freie Aminogruppe eines Aminosäure-esters durch Umsetzungen zu aktivieren und dann mit der freien Carboxylgruppe eines weiteren Aminosäure- oder eines Peptid-moleküls in Reaktion zu bringen.

I. Carbonyl-α-aminosäure-ester

(α-Isocyanat-fettsäureester)

Zur Darstellung von α-Isocyanat-fettsäureestern kamen in der Hauptsache folgende Methoden in Betracht, die zur Bereitung carbalkoxyl-freier Isocyanate bereits Verwendung fanden:

a) Der Umsatz von α-Halogenfettsäureestern mit Salzen der Cyansäure[6]);

[1]) B. **39**, 530 (1906); s. ferner Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide usw., J. Springer, Berlin 1906.

[2]) J. pr. (2) **70**, 73 (1904).

[3]) Z. angew. Chem. **63**, 146 (1951).

[4]) Curtius l. c. Konner, Chem. u. Ind. **1951**, 15; O. Süss, A. **572**, 96 (1951).

[5]) Th. Wieland und R. Sehring, A. **569**, 122 (1950); A. Boissonas, Helv. **34**, 874 (1951).

[6]) A. Cahours und A. Hoffmann, A. **102**, 279 (1857).

b) der Curtiussche Abbau der Esterazide von C-substituierten Aminomalonsäuren, wie er zur Gewinnung von δ-Isocyanatpelargonsäureäthyl-ester und ω-Isocyanat-behensäure-ester von B. Flaschenträger[7]) Verwendung fand;

c) die Reaktion von α-Aminosäureester-chlorhydraten mit Phosgen[8]), wobei die Carbaminosäurechloride als Zwischenprodukte auftreten.

II $H_2N \cdot \overset{H}{\underset{R}{C}} \cdot COOC_2H_5 \cdot HCl + COCl_2 \longrightarrow Cl \cdot CO \cdot NH \cdot \overset{H}{\underset{R}{C}} \cdot COOC_2H_5 + HCl$

$$\xrightarrow{120^\circ} HCl + OCN \cdot \overset{H}{\underset{R}{C}} \cdot COOC_2H_5$$

Für eine eventuelle Verwendung der α-Carbonyl-aminosäure-ester zur Peptid-Synthese mußte die Methode (a) ausscheiden, da die Reaktion, abgesehen vom Chloressigester, am asymmetrischen C-Atom erfolgt und infolgedessen bei optisch aktiven Halogenfettsäureestern die Gefahr der Razemisierung bzw. Waldenschen Umkehrung besteht. Bei der Methode (b) wird das asymmetrische C-Atom überhaupt erst im Verlauf der notwendigen Umsetzungen gebildet. Als praktisch brauchbar konnte daher nur die Methode (c) in Frage kommen, die bereits zur Darstellung des einfachsten Isocyanat-fettsäureesters, des Carbonyl-glycin-äthylesters durch W. Siefken[8]) geführt hat.

Bereits früher haben — Hugouneng und A. Morel[9]) Phosgen in Toluollösung auf freien l-Leucinäthylester einwirken lassen. Neben dem zu erwartenden symmetrischen Harnstoff stellten sie die Bildung des entsprechenden Isocyanat-fettsäureesters fest, jedoch sprechen die Angabe des ungenauen Sdp. sowie die Zersetzlichkeit unter Verfärbung und Abgabe von weißen Dämpfen dafür, daß keinesfalls die reine Verbindung vorgelegen hat. Auch die Umsetzung von Glycocollester-chlorhydrat mit Phosgen durch A. Morel[10]) lieferte sicher nicht den reinen Carbonyl-glycinäthylester, da dessen Sdp. um 50° zu hoch angegeben ist. Erwähnt sei noch, daß schon O. Diels und B. Wolff[11]) den Isocyanat-kohlensäureester durch Destillation von Stickstoff-tricarbonsäureester mit P_2O_5 dargestellt haben.

$$N(COOC_2H_5)_3 \xrightarrow{P_2O_5} OCN \cdot COOC_2H_5 + CO_2 + H_2O + 2\,C_2H_4$$

Bei unseren eigenen Versuchen zeigte sich, daß man allgemein Carbonyl-aminosäureäthylester durch Reaktion der Aminosäure-

[7]) H. **192**, 257 (1930).

[8]) W. Hentschel, B. **A.** 1284 (1884); L. Gattermann, A. **244**, 34 (1888); W. Siefken, A. **562**. 105 (1949).

[9]) C. r. **140**, 505 (1903).

[10]) C. r. **143**, 119 (1906).

[11]) B. **39**, 686 (1906).

esterchlorhydrate mit Phosgen in Toluol bei 120°, meist mit einer Ausbeute von über 90% d. Th. darstellen kann. Voraussetzung für die hohen Ausbeuten ist nur, daß die Veresterung der Aminosäuren wirklich vollkommen ist, was sich bei 2—3maliger Veresterung[12]) mit Alkohol-Salzsäure fast immer erreichen ließ. Man kann das Phosgen auch durch Perchlorameisensäure-methylester ($ClCOOCCl_3$) ersetzen, der sich in der Wärme unter Bildung von 2 Mol. Phosgen zersetzt. Ein Vorteil ist hiermit nicht verbunden, da die Ausbeute, wie am Beispiel des Glycocollester-chlorhydrats festgestellt wurde, hinter der nach der Phosgenmethode zurückbleibt. Alle bereiteten Carbonylaminosäure-ester sind farblose Flüssigkeiten von stechendem, zu Tränen reizendem Geruch, die sich ohne Zersetzung destillieren lassen und unbeschränkt haltbar sind, wenn man für Feuchtigkeitsausschluß Sorge trägt. Eine Polymerisation, wie sie von manchen Isocyanaten bekannt ist, tritt nach unseren Untersuchungen, selbst bei Anwendung von Katalysatoren, hier nicht ein.

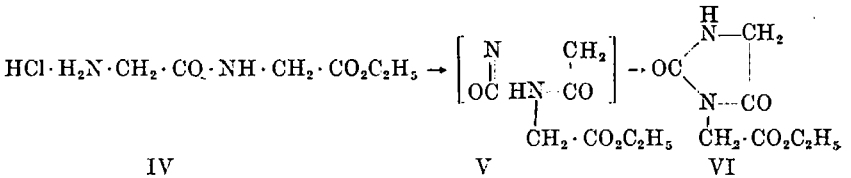
Von besonderem Interesse war die Frage, ob sich die Phosgenisierung optisch aktiver Aminosäureester-chlorhydrate ohne Razemisierung durchführen läßt. Versuche mit optisch aktiven Leucin-, S-Benzylcystein-, Asparagin- und Glutaminsäure-estern zeigten, daß in der Tat keine Razemisierung bei der Bildung von Carbonylaminosäure-estern eintritt. Die nachfolgende Tab. 1 gibt eine Übersicht über die von uns hergestellten Isocyanat-fettsäureester.

Carbonylaminosäure-ester	% Ausbeute
d,l-Carbonyl-Alanin-äthylester	85—91
d,l- „ -α-Aminobuttersäure-äthylester-	92—96
d,l- „ -α-Aminoisobuttersäure-äthylester	94
d,l- „ -Norvalin-äthylester	97,5
d,l- „ -Valin-äthylester	92—94
d,l- „ -Norleucin-äthylester	91
d,l- „ -Isoleucin-äthylester	92—93
d,l- „ -Leucin-äthylester	94—95
l- „ -Leucin-äthylester	91,5
d,l- „ -Phenylglycin-äthylester	95
d,l- „ -Phenylalanin-äthylester	90—94
l- „ -S-Benzylcystein-äthylester	91
d,l- „ -Methionin-äthylester	97
l- „ -Asparaginsäure-diäthylester	89—91
l- „ -Glutaminsäure-diäthylester	92

Schließlich wurde auch der Versuch gemacht, einen Umsatz analog dem von Aminosäureestern mit Phosgen, mit einem Dipeptidester, dem Glycylglycin-ester (IV), zur Durchführung zu bringen.

[12]) Bei Glutaminsäure ist eine dreimalige Veresterung erforderlich. Ist die Veresterung vollkommen, dann kristallisieren fast alle Esterchlorhydrate, die in der Literatur nur als Öle beschrieben sind (ausgenommen Alaninäthylester-chlorhydrat).

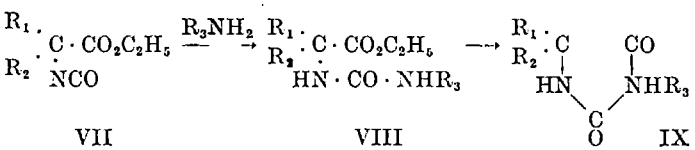
Dies gelang jedoch nicht; der offenbar als Zwischenprodukt auftretende Carbonyl-glycylglycin-äthylester (V) reagierte unter Hydantoin-bildung in praktisch quantitativer Ausbeute mit der NH-Gruppe des Esters zum Hydantoin-3-essigester (VI)[13]), der sich durch Verseifung in die Hydantoin-3-essigsäure überführen ließ.



IV V VI

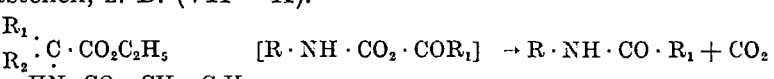
II. Peptid-Synthesen mit Hilfe von Carbonyl-aminosäureestern

Carbonyl-aminosäure-ester zeichnen sich ebenso wie die einfachen Isocyanate durch große chemische Reaktionsfähigkeit aus, so daß sie zu mancherlei Synthesen Verwendung finden können. So lassen sie sich z. B. mit Aminen zu Carbamyl-aminosäure-estern umsetzen, die leicht durch Behandlung mit Salzsäure in Hydantoine überführt werden können.



VII VIII IX

Setzt man die Carbonyl-aminosäure-ester mit Alkoholen wie Benzylalkohol um, so entstehen in ausgezeichneter Ausbeute die Carbalkoxy-aminosäure-ester, durch deren Verseifung die für Synthesen auf dem Peptidgebiet wichtigen Carbalkoxy-aminosäuren entstehen, z. B. (VII → X).



X XI XII

Nach Ch. A. Wurtz[14]) reagieren Isocyansäure-ester mit Carbonsäuren unter Bildung von substituierten Säureamiden (XII) und Abspaltung von Kohlendioxyd.

Als Zwischenprodukte treten, worauf H. Staudinger[15]) zuerst hinwies, vermutlich gemischte Anhydride (XI) auf, die später gelegentlich auch gefaßt wurden[16]). Die Reaktion fand in der

[13]) Von Ch. Gränacher und H. Landolt, Helv. **10**, 799 (1927), auf dem üblichen Weg aus dem Ureido-glycyl-glycin-ester dargestellt.

[14]) A. [3] **42**, 53 (1854).

[15]) Helv. **5**, 97 (1922).

[16]) C. Nägeli, A. Tyabji, Helv. **17**, 934 (1934); C. Nägeli, Helv. **18**, 142 (1935); S. Petersen, A. **562**, 213 (1950).

Literatur verhältnismäßig wenig Beachtung. Dies führt sich wohl darauf zurück, daß bei aromatischen Isocyanaten, z. B. Phenylisocyanat, neben der Bildung von Säureamiden noch eine Konkurrenzreaktion verläuft, wie Naegeli gezeigt hat. Sie führt zu disubstituierten Harnstoffen (XIII), vermutlich durch eine Disproportionierungsreaktion des zunächst entstehenden gemischten Anhydrids (XI) zu XIII und XIV, bzw. unter CO_2-Abspaltung zu XV.

$$2\,\mathrm{XI} \dashrightarrow \underset{\mathrm{XIII}}{(\mathrm{RNH})_2\mathrm{:CO}} + \underset{\mathrm{XIV}}{\mathrm{OC(OCOR_1)_2}}$$

$$\mathrm{XIV} \dashrightarrow \underset{\mathrm{XV}}{\mathrm{O(COR_1)_2}} + \mathrm{CO_2}$$

Die Bildung von symmetrisch substituierten Harnstoffen scheint jedoch bei aliphatischen Isocyanaten nicht beschrieben zu sein. Es lag deshalb der Versuch nahe, die Wurtzsche Reaktion zur Bildung der Peptidbindung zu verwenden, die ja ebenfalls eine Säureamidbindung darstellt. Man braucht zur Verwirklichung dieser Absicht nur die Carbonsäure durch eine acylierte Aminosäure zu ersetzen und an Stelle des einfachen Isocyanats einen Isocyanat-fettsäureester (Carbonyl-aminosäure-ester) anzuwenden (XVI—XVIII).

$$\underset{\substack{\mathrm{NH\cdot ac}\\ \mathrm{XVI}}}{\mathrm{R\cdot CH\cdot COOH}} + \underset{\mathrm{XVII}}{\mathrm{OCN\cdot \overset{H}{\overset{|}{C}}_{R_1}\cdot COOC_2H_5}} \rightarrow \underset{\substack{\mathrm{HN\cdot ac}\\ \mathrm{XVIII}}}{\mathrm{R\cdot CH\cdot CO\cdot NH\cdot \overset{H}{\overset{|}{C}}_{R_1}\cdot COOC_2H_5}} + \mathrm{CO_2}$$

In der Tat tritt die Reaktion in dem gewünschten Sinne, und zwar mit ausgezeichneter Ausbeute ein[17]). Man kann dabei so verfahren, daß man das Gemisch der beiden Komponenten (XVI und XVII) in einem indifferenten, trocknen Lösungsmittel (wie Toluol, Xylol, Anisol, Isoamyläther) bei 110° zur Reaktion bringt, bis die CO_2-Entwicklung beendet ist. Liegt der Schmp. der Acylaminosäure nicht höher als 150°, so kann man auch die beiden Komponenten einfach ohne Lösungsmittel zusammenschmelzen und bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf etwa 110° halten. Arbeitet man in Pyridin als Lösungsmittel, das ja die Reaktion von Isocyanaten zu katalysieren vermag, so beginnt die Umsetzung bereits bei Zimmertemperatur und läßt sich bei 50—60° schnell und glatt zu Ende führen. Die Ausbeuten liegen, wie wir an einer Reihe von Beispielen zeigen konnten, im Durchschnitt bei 90% d. Th. Die Art der Acylgruppe ist für die Durchführung der Reaktion selbst unwesentlich, wir haben aber wegen der leichten Abspaltbarkeit im allgemeinen als Acylgruppe den Carbobenzoxy-Rest (CbzO)[18]), in einzelnen Fällen auch den Phthalyl-Rest[19]) benützt. Die

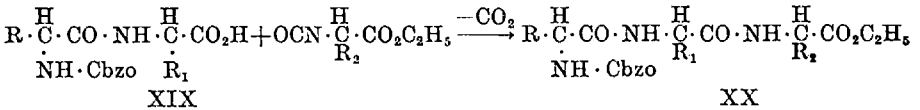
[17]) vgl. vorl. Mitt. S. Goldschmidt und M. Wick, Z. Naturforsch. **5b**, 170 (1950).

[18]) M. Bergmann und W. Zervas, B. **65**, 1192 (1932).

[19]) J. C. Sheehan und V. S. Frank, Am. Soc. **72**, 725 (1950); W. Grassmann, E. Schulte-Uebbing, B. **83**, 244 (1950).

Reaktionsfähigkeit von verschiedenen Isocyanat-fettsäure-estern und acylierten Aminosäuren wechselt. So reagiert z. B. der Carbonyl-glycinester am schnellsten, während Carbonyl-α-aminoisobuttersäure-ester sich am reaktionsträgsten erwiesen hat. Carbobenzoxylierte Aminosäuren reagieren schneller als Phthalyl-aminosäuren, vielleicht nur wegen der verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse. Im allgemeinen ist der Umsatz in $^1/_2$—1 Stunde beendet.

Die genannte Reaktion läßt sich auch zur Darstellung höherer Peptide (XX) verwenden, wenn man als Säurekomponenten acylierte Peptide (XIX) zur Umsetzung bringt.



XIX XX

Auf diese Weise haben wir verschiedene Tri- und Tetrapeptide dargestellt. Schließlich sei noch erwähnt, daß die Reaktion bei der Verwendung optisch aktiver Komponenten ohne Razemisierung zu optisch aktiven Peptiden führt. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die von uns dargestellten Peptid-ester. Sie zeigt zugleich, daß die Ausbeuten bei der neuen Reaktion nicht unter 85% d. Th., in den meisten Fällen sogar über 90% liegen.

Peptid-ester	% Ausbeute
I. Dipeptide	
Cbzo-Diglycin	96
„ -d,l-alanyl-glycin	91
„ -glycyl-d,l-alanin	94
„ - „ -d,l-leucin	94
„ - „ -d,l-phenylalanin	84
„ - „ -d,l-aminobuttersäure	93
„ - „ -d,l-phenylglycin	94
„ - „ -d,l-methionin	94
„ - „ -d,l-isoleucin	95
„ - „ -d,l-valin	95
„ - „ -d,l-norleucin	92
„ -d,l-phenylglycyl-glycin	88
„ -glycyl-(l)-S-benzylcystein	90
Phtalyl-glycyl-glycin	92
Phenacetyl-glycyl-glycin	95
II. Tripeptide	
Cbzo-Triglycin	93
„ -glycyl-d,l-alanylglycin	87
„ -(l)-glutamyl-(α,γ)-bisglycin	95
III. Tetrapeptid	
Cbzo-tetraglycin	95

Eigenschaften und Verseifung der Peptidester

Die bei der neuen Peptid-Synthese zunächst entstehenden Acyl-peptid-ester sind vielfach wenig kristallisationsfreudige Verbindungen. Es gelang jedoch durch entsprechende Behandlung — Entfernung kleiner Mengen nicht umgesetzter Acylaminosäuren durch Einwirkung von Natriumcarbonatlösung — in den meisten Fällen die Kristallisation der Peptidester zu erreichen. In den Fällen, wo selbst diese Behandlung nicht zum Ziel führte, wurde der rohe Acyl-peptidester direkt der Verseifung unterworfen. Diese muß jedoch mit großer Sorgfalt, d. h. nur mit einem ganz geringen Überschuß an 1—2n-Natronlauge in der Kälte oder bei gelinder Wärme durchgeführt werden. Beachtet man dies nicht und arbeitet mit viel überschüssiger Lauge, so erhält man an Stelle der gewünschten Acyl-peptide Carbonyl-bis-aminosäuren, Verbindungen, die von E. Fischer[20]) zuerst als Dipeptid-N-carbonsäuren angesprochen und von F. Wessely und E. Kamm[21]) richtig formuliert wurden. So entsteht z. B. aus Cbzo-glycylglycinester Carbonyl-bis-glycin.

Wie schon erwähnt, erlaubt die neue Methode, die Carboxylgruppe einer Acyl-aminosäure oder eines Acyl-peptids mit der Aminogruppe eines Aminosäure-esters auf dem Umweg über die Isocyanat-fettsäure-ester zur Reaktion zu bringen. Man ist damit in der Lage, ausgehend von einem Peptid, die Verlängerung der Kette entweder auf der Carboxylseite (Isocyanat-Reaktion) oder auf der Aminoseite (Anhydrid-Reaktion[22]) vorzunehmen.

Beschreibung der Versuche

A. Carbonyl-aminosäureester

1. d,l-Carbonyl-alanin-äthylester

15 g d,l-Alanin-äthylester-chlorhydrat, die i. V. bei 50° über P_2O_5 getrocknet sind, werden in einem mit KPG-Rührer, Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben mit 50 ccm abs. Toluol übergossen. In einem auf 130—160° erwärmten Ölbad wird unter kräftigem Rühren über das Gemisch $1^1/_2$ Stunden ein starker Phosgenstrom geleitet, wobei sich HCl entwickelt und das Chlorhydrat allmählich in Lösung geht. Wenn dies der Fall ist, wird zunächst das Toluol i. V. bei 45° mit Hilfe einer guten Kolonne abdestilliert und dann der Rückstand durch Destillation gereinigt.

Carbonyl-alanin-äthylester, Sdp. $69°/_{11}$, farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch, zu Tränen reizend, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, unter Feuchtigkeitsausschluß unbegrenzt haltbar. Ausbeute 12—13 g = 85—91% d.Th.

N-Carbäthoxy-alanin-äthylester: Ein Gemisch von 1,5 g Carbonyl-alanin-äthylester, 10 ccm abs. Alkohol und 2 ccm abs. Pyridin wurden 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler gekocht. Nach Abdestillieren des Alkohols und Pyridins i. V. wird das hinterbliebene Öl i. V. destilliert. Sdp. $123°/_{11}$.

[20]) l. c. S. 293.
[21]) H. **174**, 306 (1928).
[22]) s. S. 217.

Das Destillat kristallisiert beim Anreiben mit abs. Petroläther in einer Kältemischung, Schmp. 26°. Ausbeute 1,9 g = 96,5% d. Th., identisch mit dem Reaktionsprodukt aus Alanin-äthylester und Chlorameisensäure-äthylester[23]).

α-Ureidopropionsäureäthylester[24]): 1,4 g Carbonylalaninäthylester werden mit 5 ccm konz. Ammoniak kräftig geschüttelt, wobei unter leichter Erwärmung Umsetzung erfolgt. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 Stunde in einer Porzellanschale zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus heißem Benzol umkristallisiert. Schmp. 101°. Ausbeute 1,6 g.

N-Phenylureidopropionsäure. 1,4 g Carbonyl-alanin-äthylester reagierten beim Übergießen mit 1,5 g trocknem, frisch destilliertem Anilin sofort unter starker Erwärmung. Nach 30 Min. wurde das überschüssige Anilin mit Äther entfernt. Man filtrierte und verseifte den erhaltenen Rohester mit 5 ccm 2 n-NaOH bei 40°. Aus der klaren alkalischen Lösung wurde die Säure mit konz. HCl ($p_H \sim 3{,}5$) ausgefällt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 174° (Zers.).

Äqu.-Gew. $C_{10}H_{12}O_3N_2$ Ber. 208,2 Gef. 207,8

2. d,l-Carbonyl-α-aminobuttersäure-äthylester

Aus 17 g α-Aminobuttersäure-äthylester-chlorhydrat wie unter 1. Farbloses Öl; Sdp. $81°/_{13}$; Ausbeute 14—15 g = 92—96% d. Th.

α-N-Phenylureidobuttersäure. Darstellung wie N-Phenylureido-propionsäure. Schmp. (nach Umkristallisieren aus heißem Wasser) 169° (Zers.)[25]).

Äqu.-Gew. $C_{11}H_{14}O_3N_2$ Ber. 222,2 Gef. 223,3

3. d,l-Carbonyl-α-amino-isobuttersäure-äthylester

Darstellung wie 1. aus 17 g α-Amino-isobuttersäure-äthylester-chlorhydrat; Sdp. $61{,}5°/_{12}$; Ausbeute 14 g = 92% d. Th.

Dimethylhydantoin[26]). Ein Gemisch von 1,5 g Carbonyl-α-amino-isobuttersäure-äthylester und 5 ccm konz. Ammoniak wird nach kräftigem Schütteln 1 Stunde auf 60° erwärmt. Nach dem Eindampfen zur Trockne wird der rohe Ureidoester zweimal mit je 5 ccm 20-proc. HCl zur Trockne eingedampft. Das gebildete Hydantoin wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 175°; Ausbeute 1,1 g = 86% d. Th.

4. d,l-Carbonyl-norvalinäthylester

Darstellung aus 18 g Norvalinäthylester-chlorhydrat. Sdp. $94°/_{14}$; Ausbeute 16,7 g = 97,5% d. Th.

5. d,l-Carbonyl-valinäthylester

Darstellung aus 16 g d,l-Valinäthylester-chlorhydrat. Sdp. $87°/_{11}$, $90°/_{15}$, $94°/_{20}$; Ausbeute 15—16 g = 92—94% d. Th.

6. d,l-Carbonyl-norleucinäthylester

Aus 19,5 g d,l-Norleucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. $104°/_{14}$. Ausbeute 16 g = 91% d. Th.

Ureidonorleucin[27]). Darstellung aus der Carbonylverbindung mit konz. Ammoniak, wie beschrieben. Schmp. 165° (Zers.).

Äqu.-Gew. $C_7H_{14}O_3N_2$ Ber. 174,2 Gef. 175,0

---

[23]) E. Fischer und W. Ashausen, A. **340**, 123 (1905).
[24]) Vgl. J. R. Bailey, Am. **28**, 393 (1902).
[25]) Vgl. A. Mouneyrat, B. **33**, 2395 (1900).
[26]) Vgl. H. Th. Buchorer und W. Steiner, J. pr. (2) **140**, 303 (1934).
[27]) W. Kondo, Bio. Z. **38**, 412 (1912).

7. d,l-Carbonyl-isoleucinäthylester

Aus 19,5 g Isoleucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. $94°/_{11}$, Sdp. $125°/_{37}$. Ausbeute 17—17,5 g = 92—93% d. Th.

N-Phenylureidoester[28]). Nach Kristallisation aus Äther Schmp. 81°.

8. d,l-Carbonyl-leucinäthylester

Aus 17,5 g d,l-Leucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. $97°/_{11}$, Sdp. $104,5°/_{15}$. Ausbeute 17,4—17,9 g = 94—95% d. Th.

N-Phenylureidosäure[29]). Feine Nadeln aus verd. Alkohol. Schmp. 165° (Zers.).

Äqu.-Gew. $C_{13}H_{18}O_3N_2$ Ber. 250,3 Gef. 250,7

9. l-Carbonyl-leucinäthylester

Aus 17,5 g l-Leucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. $104,5°/_{15}$, $\alpha_D^{20} = -22,4°$ bestimmt mit der reinen Substanz. Ausbeute 16,9 g = 91,5% d. Th.

10. d,l-Carbonyl-phenylglycinäthylester

Aus 21,0 g C-Phenylglycin-äthylester-chlorhydrat in 17 ccm Toluol wie 1. Sdp. $127°/_2$, Sdp. $152°/_{17}$. Ausbeute 19 g = 95% d. Th.

α-Phenylureido-phenylessigsäure-äthylester[30]). Aus Carbonyl-amino-phenylessigester und Anilin wie S. 224, Blättchen aus verd. Alkohol. Schmp. 175°.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$ Ber. N 9,39 Gef. N 9,40

Diphenylhydantoin. Darstellung wie Dimethylhydantoin S. 224. Nach Kristallisation aus verd. Alkohol Schmp. 188.°

$C_{15}H_{22}O_2N_2$ Ber. N 11,1 Gef. N 11,02

11. d,l-Carbonyl-phenylalaninäthylester

Aus 24 g d,l-Phenylalanin-äthylester-chlorhydrat wie 1 in 70 ccm abs. Toluol. Sdp. $152°/_{10}$, $163°/_{16}$, $173°/_{26}$. Ausbeute 20—22 g = 90—94% d. Th.

12. l-Carbonyl-S-benzylcysteinäthylester

Aus 27,5 g S-Benzylcystein-äthylester-chlorhydrat in 100 ccm abs. Toluol. Sdp. $162—163°/_{0,5}$, $201°/_{11}$. $[\alpha]_D^{18}$ —41,9° (in Substanz). Ausbeute 24 g = 91% d. Th.

Phenylureido-S-benzylcystein-äthylester. Aus 12. und Anilin analog S. 224, Nädelchen aus Methanol. Schmp. 124,5—125°.

$C_{19}H_{22}O_3N_2S$ Ber. N 7,95 Gef. N 8,02

13. d,l-Carbonyl-methioninäthylester

Aus 21 g d,l-Methionin-äthylester-chlorhydrat in 80 ccm abs. Toluol wie 1. Sdp. $155°/_{24}$. Ausbeute 19,5 g = 91% d. Th.

Phenylureido-methionin. Aus 13. und Anilin analog S. 224. Nach Verseifung des Esters Schmp. 139,5° (Zers.).

$C_{12}H_{16}O_3N_2S$ Ber. N 10,4 Gef. N 10,26
Äqu.-Gew. Ber. 268,3 Gef. 268,5

---

[28]) L. Bouveault, R. Locquin, C. r. **141**, 116 (1905).
[29]) E. Fischer, B. **33**, 2370 (1900).
[30]) Nach A. Kossel, B. **24**, 415 (1891); Schmp. 165°.

14. l-Carbonyl-asparaginsäure-äthylester

22,5 g l-Asparaginsäure-äthylester-chlorhydrat wurden mit 100 ccm abs. Xylol gemischt und wie bei 1. eine Stunde bei 80° phosgenisiert. Dann wurde die Temperatur gesteigert, bis das Gemisch kräftig kochte, und das Überleiten von Phosgen noch 2 Stunden fortgesetzt. Schließlich wurde i. V. das Xylol abdestilliert und das Isocyanat rektifiziert. Zu Beginn der Destillation entwich manchmal noch etwas HCl-Gas, da offenbar das als Zwischenprodukt entstandene Carbonylchlorid HCl verhältnismäßig langsam abspaltete.

Sdp. $130°/_{10}$, $139°/_{13}$, $164°/_{24}$. $\alpha_D^{24} = -34{,}5°$ (Subst.). Ausbeute 19—19,6 g = 89—91% d. Th.

Phenylureido-asparaginsäure. Schmp. 185° (Zers.) übereinstimmend mit den Angaben von C. Paal und G. Zitelmann[31]).

15. l-Carbonyl-glutaminsäureäthylester

Aus 24 g kristallisiertem l-Glutaminsäureäthylester-chlorhydrat in 100 ccm abs. Xylol analog 14. Sdp. $151°/_{10}$. $\alpha_D^{17°} -46{,}3°$ (in Substanz). Ausbeute 21 g = 92% d. Th.

Carbobenzoxy-l-glutaminsäure. 2,3 g Isocyanat-ester (15), 2,5 ccm frisch destillierter Benzylalkohol und 2 ccm abs. Pyridin wurden 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren von Benzylalkohol und Pyridin i. V. hinterblieb das Reaktionsprodukt als nicht zur Kristallisation zu bringendes farbloses Öl. Es wurde daher zur Verseifung mit 12 ccm 2n-Natronlauge übergossen und das Gemisch unter Rühren so lange auf 50° gehalten, bis sich alles gelöst hatte. Nach dem Erkalten wurde die alkalische Lösung zunächst mit Äther ausgeschüttelt, dann wurde mit konz. HCl kongosauer gemacht und das Gemisch mit Essigester ausgeschüttelt. Aus der Essigesterphase wurde das Cbzo-Derivat mit Petroläther als Öl gefällt, das beim Reiben mit einem Glasstab bald zu einem dicken Kristallbrei erstarrte. Schmp. 119°, übereinstimmend mit den Angaben von M. Bergmann und L. Zervas[32]).

16. Versuch zur Darstellung von Carbonyl-glycyl-glycinäthylester

15 g Glycylglycin-äthylester-chlorhydrat in 50 ccm abs. Toluol wurden wie 1. so lange der Einwirkung von Phosgen unterworfen, bis sich alles gelöst hatte (etwa 3 Stunden). Dann wurde die warme Reaktionsmischung in ein Becherglas gegossen und auf 0° abgekühlt. Dabei kristallisierte ein weißer Körper aus, der nach Absaugen und Waschen mit wenig Äther aus Äther oder wenig heißem Alkohol umkristallisiert werden konnte. Nadeln vom Schmp. 120°. Der Mischschmp. mit Hydantoin-3-essigsäure-äthylester[33]) blieb unverändert. Durch Erhitzen mit 5n-Natronlauge wurde das Reaktionsprodukt in Carbonyl-bisglycin übergeführt, das nach Umlösen aus Methanol bei 204—206° (Zers.) schmolz, übereinstimmend mit den Angaben der Literatur.

17. Darstellung von Carbonyl-glycinäthylester mit Perchlorameisensäureester

14 g Glycinäthylester-chlorhydrat, 15 g Perchlorameisensäure-methylester und 30 ccm abs. Toluol wurden so lange zum Sieden erhitzt, bis sich alles gelöst hatte (etwa 1,5 Stunden). Das Reaktionsgemisch wurde, wie bei 1. beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute 10 g = 72% d. Th. Sdp. 66—67°.

[31]) B. **36**, 3340 (1903).
[32]) B. **65**, 1192 (1932).
[33]) Ch. Gränacher und H. Landolt, l. c.

B. Peptid-Synthesen

I. Dipeptide

1. Cbzo-glycylglycin-äthylester

a) 21,5 g bei 100° i. V. getrocknetes Cbzo-glycin werden mit 12,9 g Carbonylglycin-äthylester gemischt und so lange im Ölbad auf 110° erhitzt, bis die CO_2-Entwicklung beendet ist (2—3 Stunden). Nach dem Abkühlen wird das entstandene hellgelbe, harzige Reaktionsprodukt mit 20 ccm 10-proc. Sodalösung digeriert, wobei der Dipeptid-ester kristallin wird. Man kristallisiert aus sehr viel heißem Wasser. Cbzo-glycylglycin-äthylester Schmp. 82°, übereinstimmend mit O. Süs[34]). Ausbeute 25 g = 85% d. Th.

Die Umsetzung zum Dipeptid-ester kann auch unter Verwendung von abs. Toluol, Xylol, Anisol oder Isoamyläther als Lösungsmittel erfolgen.

b) Ansatz wie unter a) jedoch unter Zufügung von 20 ccm abs. Pyridin als Lösungsmittel und Katalysator. Hier setzt die CO_2-Entwicklung bereits in der Kälte kräftig ein und vermindert sich nach 15 Min. Man hält das Gemisch dann noch 1 Stunde auf 60° im Wasserbad und destilliert das Pyridin i. V. ab. Der Rückstand wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute 28,2 g = 96% d. Th.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ Ber. N 9,52 Gef. N 9,48

Cbzo-glycylglycin. 29,4 g Cbzo-glycylglycin-äthylester werden mit 50 ccm 2n-Natronlauge so lange bei Zimmertemperatur gerührt, bis sich alles gelöst hat (etwa 1 Stunde). Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure fällt Cbzo-glycylglycin aus, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 178° schmilzt, übereinstimmend mit M. Bergmann und L. Zervas[35]). Ausbeute 25,2 g = 91% d. Th.

$C_{12}H_{14}O_5N_2$	Ber. N	10,52	Gef. N	10,53
Äqu.-Gew.	Ber.	266,7	Gef.	264,5

Verseift man die gleiche Menge Ester mit 25 ccm 8n-Natronlauge auf dem Wasserbad bis zur Lösung, so erhält man als Reaktionsprodukt nur Carbonylbisglycin vom Schmp. 204—206° (Zers.).

2. Cbzo-d,l-alanylglycin-äthylester

Aus 11,5 g Cbzo-d,l-alanin und 6,3 g Carbonylglycin-äthylester wie 1. a) Reaktionsdauer 1,5 Stunden. Nädelchen aus heißem Wasser. Schmp. 81° (nach A. Boissonas[36]) Schmp. 79°). Ausbeute 14 g = 91% d. Th.

$C_{15}H_{20}O_5N_2$ Ber. N 9,05 Gef. N 9,08

Cbzo-d,l-alanylglycin. 14 g Ester (2) und 25 ccm 2n-Natronlauge 3 Stunden bei Zimmertemperatur schütteln. Umkristallisieren aus Methanol. Schmp. 127°. Ausbeute 11,2 g = 88% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_5N_2$ Ber. N 9,99 Gef. N 9,93

Nach Hydrolyse des Cbzo-dipeptids wurden als Spaltstücke nur Glycocoll und Alanin im Papierchromatogramm festgestellt.

3. Cbzo-glycyl-d,l-alanin-äthylester

Aus 21,5 g Cbzo-glycin und 14,3 g Carbonyl-alanin-äthylester in 14 ccm abs. Toluol; Reaktionsdauer 3 Stunden. Aufarbeitung wie 1a lieferte ein farbloses, nicht kristallisierendes Öl. Ausbeute 29 g = 94% d. Th.

[34]) A. **572**, 96 (1951).
[35]) l. c.
[36]) Helv. **34**, 874 (1951).

Cbzo-glycyl-d, l-alanin. Durch Verseifen des rohen Esters wie 1 (2 Stunden). Nach Kristallisation aus wäßrigem Alkohol Schmp. 176°.

$C_{13}H_{16}O_5N_2$	Ber.	N	9,99	Gef.	N 9,91
Äqu.-Gew.	Ber.		280,2	Gef.	279,8

4. Cbzo-glycyl-d,l-leucin-äthylester

Aus 10,6 g Cbzo-glycin und 9,2 g d,l-Carbonylleucin-äthylester wie 1a. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus viel Wasser nach langem Stehen in büschelförmigen Nadeln vom Schmp. 52°. Ausbeute 16,5 g = 94% d. Th.

$C_{18}H_{26}O_5N_2$	Ber.	N	7,99	Gef.	N 7,85

Cbzo-glycyl-d,l-leucin. Verseifung des Esters wie 1 in 15 Min. bei 40°. Beim Ansäuern fällt das Dipeptid zunächst als Öl aus, das beim Reiben mit dem Glasstab jedoch erstarrt. Nach Kristallisation aus verd. Methanol Schmp. 125°.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$	Ber.	N	8,69	Gef.	N 8,77
Äqu.-Gew.	Ber.		322,2	Gef.	320,2

5. Cbzo-glycyl-d,l-phenylalanin-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin und 2,3 g Carbonyl-phenylalanin-äthylester wie 1.; Reaktionsdauer 1,5 Stunden. Der ölige Dipeptidester kristallisiert beim Verreiben mit etwas Äthanol. Aus verd. Äthanol feine Nadeln vom Schmp. 92°. Ausbeute 3,2 g = 84% d. Th.

$C_{21}H_{24}O_5N_2$	Ber.	N	7,28	Gef.	N 7,26

Cbzo-glycyl-d,l-phenylalanin. Verseifung des Esters 5 wie 1 (2 Stunden 40°), Kristallisation aus heißem Wasser. Schmp. 161°.

$C_{19}H_{20}O_5N_2$	Ber.	N	7,86	Gef.	N 7,99
Äqu.-Gew.	Ber.		356,3	Gef.	356,9

6. Cbzo-glycyl-d,l-α-aminobuttersäure-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin, 1,55 g Carbonyl-α-aminobuttersäure-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin in 30 Min. wie 1b. Aus heißem Wasser feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 46°. Ausbeute 2,9 g = 93% d. Th.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$	Ber.	N	8,69	Gef.	N 8,88

Cbzo-glycyl-d,l-aminobuttersäure. Verseifung des Esters wie 1, jedoch 5 Stunden bei Zimmertemperatur; Kristallisation aus heißem Methanol unter Reiben mit einem Glasstab. Schmp. 158°.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$	Ber.	N	9,52	Gef.	N 9,66
Äqu.-Gew.	Ber.		294,3	Gef.	294

7. Cbzo-glycyl-d,l-C-phenylglycin-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin, 2,0 g Carbonyl-d,l-C-phenylglycin-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin wie bei 6. Der Ester kristallisiert nach Digerieren mit etwas kaltem Äthanol. Nach Umkristallisieren aus viel Wasser oder Essigester-Petroläther Schmp. 166°. Ausbeute 3,4 g = 94% d. Th.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$	Ber.	N	7,56	Gef.	N 7,49

Cbzo-glycyl-d,l-C-phenylglycin. Verseifung des Esters in 2 Stunden bei 40° wie bei 1. Umkristallisation aus Methanol. Schmp. 190°.

$C_{18}H_{18}O_5N_2$	Ber.	N	8,28	Gef.	N 8,40
Äqu.-Gew.	Ber.		342,3	Gef.	340,4

8. Cbzo-glycyl-d,l-methionin-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin und 2,0 g Carbonyl-d,l-methionin-äthylester wie 1a. Nicht kristallisierendes, farbloses Öl. Ausbeute 3,35 g = 94% d. Th.

Cbzo-glycyl-d,l-methionin. Der Ester wird durch Erwärmen mit der berechneten Menge 1n-Natronlauge auf 70° in wenigen Min. verseift. Beim Ansäuern entsteht zunächst ein farbloses Öl, das beim Reiben mit dem Glasstab erstarrt. Umkristallisieren aus wenig heißem Methanol. Schmp. 124°.

$C_{15}H_{20}O_5N_2S$	Ber.	N	8,26	Gef. N	8,33
Äqu.-Gew.	Ber.		340,4	Gef.	338,7

9. Cbzo-glycyl-d,l-isoleucin-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin, 1,8 g Carbonyl-d,l-isoleucin-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin in 30 Min. wie 1b. Nichtkristallisierendes, farbloses Öl. Ausbeute 3,35 g = 95% d. Th.

Cbzo-glycyl-d,l-isoleucin. Verseifung wie 1 bei 40° in 30 Min. unter Zusatz von 2 ccm Alkohol. Nach Kristallisation aus heißem Wasser, verd. Methanol oder Essigester-Petroläther Schmp. 108°.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$	Ber.	N	8,69	Gef. N	8,69
Äqu.-Gew.	Ber.		322,4	Gef.	322,8

10. Cbzo-gycyl-d,l-valin-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin, 1,7 g Carbonyl-d,l-valin-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin in 30 Min. wie bei 1b. Farbloses, zähes, nichtkristallisierendes Öl. Ausbeute 3,2 g = 95% d. Th.

Cbzo-glycyl-valin. Verseifung des Esters wie 1b in 1 Stunde. Das Dipeptid fällt als Öl aus, kann aber aus viel heißem Wasser zur Kristallisation gebracht werden. Zum Schluß wird aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 146° wie auch Th. Wieland und Mitarbeiter[37]) angeben.

$C_{15}H_{20}O_5N_2$	Ber.	N	9,08	Gef. N	9,05
Äqu.-Gew.	Ber.		380,7	Gef.	380,3

11. Cbzo-glycyl-d,l-norleucin-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin und 1,8 g Carbonyl-d,l-norleucin-äthylester wie 1a in $1^1/_2$ Stunden. Farbloses, nicht kristallisierendes Öl. Ausbeute 3,2 g = 92% d. Th.

Cbzo-glycyl-d,l-norleucin. Verseifung des Esters wie bei 1. unter Zusatz von 10 ccm Methanol beim Stehen über Nacht. Das beim Ansäuern ausfallende Öl erstarrt beim Reiben mit einem Glasstab. Nach Umlösen aus Methanol Schmp. 134°.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$	Ber.	N	8,69	Gef. N	8,59
Äqu.-Gew.	Ber.		322,3	Gef.	321,9

12. Cbzo-d,l-C-phenylglycyl-glycin-äthylester

Aus 3 g Cbzo-phenylglycin und 1,3 g Carbonylglycin-äthylester wie 1a. Nach Reinigung aus Methanol Schmp. 144°. Ausbeute 3,25 g = 88% d. Th.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$	Ber.	N 7,56	Gef. N 7,34

13. Cbzo-glycyl-l-S-benzylcystein-äthylester

Aus 2,3 g Cbzo-glycin und 2,6 g Carbonyl-l-S-benzylcysteinäthylester in 1,5 Stunden wie 1a. Nach Umlösen aus Methanol seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 80°. $[\alpha]_D^{20} = -45{,}9°$ (Methanol). Ausbeute 3,9 g = 90% d. Th.

$C_{22}H_{26}O_5N_2S$	Ber.	N 6,58 Gef. N 6,41

[37]) A. **569**, 117, 122 (1950).

14. Phthalyl-glycin-äthylester

Aus 11 g Phthalylglycin und 6,9 g Carbonyl-glycin-äthylester wie 1a. Nach Kristallisation aus heißem Wasser Schmp. 190°, wie angegeben[38]).

15. Phenacetyl-glycylglycin-äthylester

Aus 2 g Phenylacetursäure, 1 g Carbonyl-glycin-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin wie 1b. Aus verd. Alkohol warzenförmig vereinigte Prismen vom Schmp. 126,5°, wie von O. Süs angegeben[39]). Ausbeute 2,05 g = 95% d. Th.

Phenylacetyl-glycylglycin. Verseifung des Esters wie 1. Nach Kristallisation aus Methanol Schmp. 175° (Zers.) wie angegeben[40]).

$C_{12}H_{14}O_4N_2$ Äqu.-Gew. Ber. 250,0 Gef. 250,2

II. Tripeptide

1. Cbzo-triglycin-äthylester

Aus 2,8 g Cbzo-glycylglycin, 1,3 g Carbonylglycin-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin wie bei 1b in 20 Min. Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 166°, wie von R. Hoker angegeben[10]). Ausbeute 3,2 g = 93% d. Th.

Cbzo-triglycin. Verseifung des Esters wie bei 1 durch eintägiges Stehen bei Zimmertemperatur. Beim Ansäuern mit Salzsäure fällt das Tripeptid nur teilweise aus. Der Rest kann durch Ausschütteln mit Äther gewonnen werden. Nach Kristallisation aus heißem Wasser Schmp. 198°, wie von M. Bergmann, L. Zervas und J. S. Fruton angegeben[41]). Ausbeute 3,25 g = 93% d. Th.

$C_{14}H_{17}O_6N_3$	Ber. N	12,99	Gef. N	12,89
Äqu.-Gew.	Ber.	323,3	Gef.	321,8

2. Cbzo-glycyl-d,l-alanyl-glycin-äthylester

Aus 14,5 g Cbzo-glycyl-d,l-alanin und 6,9 g Carbonyl-glycinäthylester in 5 ccm abs. Toluol wie bei 1 (2 Stunden). Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 179°. Ausbeute 15,8 g = 87% d. Th.

$C_{17}H_{23}O_6N_3$ Ber. N 11,5 Gef. N 11,4

Cbzo-glycyl-d,l-alanyl-glycin. Verseifung des Esters wie bei 1 in 5 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 176°. Ausbeute 13,2 g = 90% d. Th.

$C_{15}H_{19}O_6N_3$	Ber. N	12,46	Gef. N	12,36
Äqu.-Gew.	Ber.	337,3	Gef.	333,15

3. Cbzo-l-glutamyl(α,γ)-bisglycin-äthylester

Aus 2,8 g Cbzo-glutaminsäure, 2,6 g Carbonyl-glycin-äthylester und 10 ccm abs. Pyridin wie nach 1b. Nach Beendigung der kräftigen Reaktion werden Pyridin und der geringe Überschuß an Carbonylglycinester i. V. entfernt. Die hinterbleibende weiße Kristallmasse scheidet sich aus Äthanol in feinen Nadeln

[38]) A. Boisonnas l. c., P. Briegl, R. Held, H. **152**, 230 (1926).
[39]) l. c. 96
[40]) O. Süs l. c., R. Hoker, J. pr. (2) **38**, 102 (1888).
[41]) J. biol. Chem. **111**, 225 (1935).

vom Schmp. 153° aus. $[\alpha]_D^{20°} = -27{,}8°$ (405,1 mg in 25 ccm Aceton). Ausbeute 4,3 g = 95% d. Th.

$C_{21}H_{29}O_8N_3$ Ber. N 9,30 Gef. N 9,45

III. Tetrapeptid

Cbzo-tetraglycin-äthylester

Aus 3,4 g Cbzo-triglycin, 1,3 g Carbonylglycin-äthylester wie bei 1a in 5 ccm Toluol (1,5 Stunden). Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 185°. Ausbeute 3,7 g = 85% d. Th.

$C_{18}H_{24}O_7N_4$ Ber. N 13,70 Gef. N 13,65

Cbzo-tetraglycin. Verseifung mit der ber. Menge n-Natronlauge durch eintägiges Stehen bei Zimmertemperatur. Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 230° wie von M. Bergmann, L. Zervas und J. S. Fruton[11]) angegeben.

Zur Kenntnis der Huminsäuren, IV. Mitteilung*)

Über die Ringsprengung mehrwertiger Phenole mit Sauerstoff in alkalischem Medium

Von *Heinz Schulze* und *Wolfgang Flaig*

(Aus dem Institut für Biochemie des Bodens, Forschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig-Völkenrode)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 17. Dez. 1951)

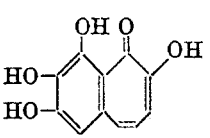
Über den chemischen Aufbau der Huminsäuren, einem wesentlichen Bestandteil des organischen Materials im Boden, ist bis heute kaum etwas bekannt. Auf Grund der Untersuchungen verschiedener Autoren[1]) muß man dieser Stoffklasse einen hochmolekularen Bau zuschreiben. Die üblichen Verfahren zur Aufklärung der Konstitution hochmolekularer Verbindungen haben zu keinem eindeutigen

*) III. Mitteilung: W. Flaig u. H. Otto, Landwirtschaftl. Forschung, Band III, 1—24 (1951).

[1]) Eine Zusammenstellung der älteren Arbeiten findet sich bei S. Oden, Kolloidchemische Beihefte **11**, 3—9, 75. — W. Scheele, Kolloid-Beihefte **46**, 368 (1937). — W. Flaig und H. Beutelspacher, Zeitschrift für Pflanzenernährung, Düngung, Bodenkunde **52**, 1 (1951).

Resultat geführt. Abbauversuche verschiedener Autoren widersprachen einander. Deshalb haben Eller[2]) und Koch, und später Erdtman[3]) versucht, der Lösung des Problems durch Vergleich mit synthetischen Modellsubstanzen näherzukommen. Eller stellte fest, daß die alkalische Oxydation mehrwertiger, zur Bildung chinoider Systeme befähigter Polyphenole, huminsäureähnliche Produkte ergibt. Da ihre Eigenschaften denen der natürlichen Huminsäuren sehr nahekamen, und da sie, den gleichen Abbaureaktionen wie natürliche Huminsäuren unterworfen, wiederum sehr ähnliche Produkte ergaben, hielt Eller die Phenolhuminsäuren für identisch mit den natürlichen. Nach seiner Auffassung ist die Huminsäurebildung aus Phenolen als eine einfache Polymerisation unter Erhaltung des Benzolringes aufzufassen, wobei offengelassen wurde, ob die Polymerisation über C-C- oder C-O-C-Bindungen zustande kommt. Eine Ringspaltung lehnte Eller ausdrücklich ab mit der Begründung, daß bei der Bildung von Huminsäuren aus Phenolen keine Kohlensäure entstehe. Erdtman hat sich mit dem schrittweisen Aufbau von Phenol-huminsäuren befaßt. Es gelang ihm, durch überwiegend im sauren Medium ausgeführte Kondensationen, bis zu drei Ringe zu verknüpfen. Die erhaltenen Di- und Triphenyl-Derivate spalteten teilweise aus zwei orthoständigen Hydroxylgruppen unter Ausbildung von Furanringen Wasser ab. Da schon früher Harries[4]) gefunden hatte, daß sich Pyrogallol in Gegenwart von Bariumhydroxyd glatt mit Luft zu Hexaoxy-diphenyl oxydieren läßt, glaubte Erdtman für die Bildung der Phenol-huminsäuren einen ähnlichen Mechanismus annehmen zu können. Eine Ringsprengung hat Erdtman anscheinend nicht in Erwägung gezogen.

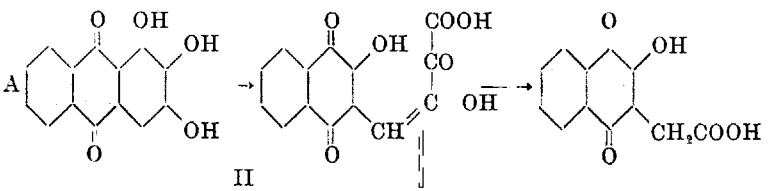
Es sind aber seit langem einige Tatsachen bekannt, die sich nur schlecht mit dieser Auffassung vereinbaren lassen. So kann das von Eller als Zwischenprodukt der Phenol-huminsäure-Bildung aus Pyrogallol angesehene Purpurogallin[5]) (I) nur über eine inter-



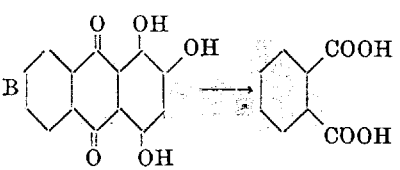
I

[2]) Ber. **53**, 1469 (1920). — W. Eller, A. **431**, 133, 162, 177 (1923).
[3]) A. **513**, 240 (1935). — H. G. H. Erdtman, Proc. Roy. Soc. Ser. A **143**, 177, 191 (1933).
[4]) Ber. **35**, 2954 (1902).
[5]) J. A. Barltrop und J. D. Nicholsen, Soc. **1948**, 116.

mediäre Ringöffnung entstanden gedacht werden. Ferner lassen sich die mehrkernigen Polyphenole und die diesen entsprechenden Chinone, die man mit großer Wahrscheinlichkeit als die ersten Oxydationsprodukte der Polyphenole ansehen kann, leicht unter Ringöffnung oxydieren. So wird z. B. Anthragallol (II) und Purpurin (III) durch Sauerstoff in alkalischer Lösung glatt nach A bzw. B gespalten[6]); man kann dazu annehmen, daß die Oxyanthrachinone in alkalischer Lösung eine Umlagerung der Chinongruppierung erleiden:



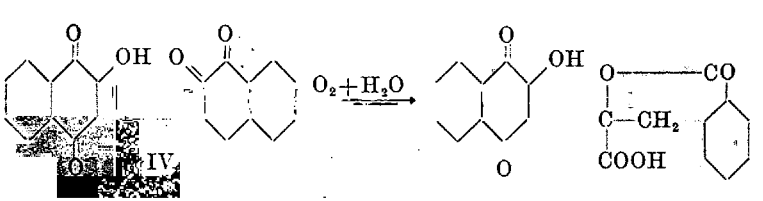
II



III

Hooker und Fieser[7]) haben am Beispiel des 2-Oxy-3,3′-dinaphthyl-1,4,1′,2′-dichinons (IV) zeigen können, daß die alkalische Oxydation mit Sauerstoff unter Sprengung der C-C-Bindung an der o-Chinongruppe erfolgt.

Sie formulieren die Reaktion wie folgt:



IV

Diese Beispiele ließen sich leicht vermehren.

Es zeigt sich jedenfalls, daß die oxydative Ringöffnung von Polyphenolen in alkalischer Lösung nicht ungewöhnlich ist und

[6]) O. Dimroth und E. Schultze, A. **411**, 339 (1916).
[7]) Am. Soc. **58**, 1216 (1936).

anscheinend über o-Chinon-Zwischenstufen verläuft oder zumindest formuliert werden kann. Da nun Fieser und Fieser[8]) darauf hinweisen, daß o- und p-Oxychinone tautomer reagieren können und wir ferner aus der Arbeit von James, Snell und Weißberger[9]) wissen, daß die Weiteroxydation des Benzochinons in alkalischer Lösung über die Stufe des Oxychinons verläuft, so ist nicht einzusehen, warum die Ringöffnung nicht ebenso leicht, wenn nicht leichter mit den einfachen Polyphenolen verlaufen sollte.

Wäre das aber der Fall, so würde sich für die Konstitution der Phenol-huminsäuren ein anderes Bild ergeben. Das erschien uns einer Nachprüfung wert. Wir griffen auf einen alten Vorschlag von Erdtman zurück, der versucht hatte, mit Hilfe des Kunstgriffes der Blockierung einiger reaktionsfähiger Wasserstoffatome die Kondensation der Polyphenole übersichtlicher zu gestalten.

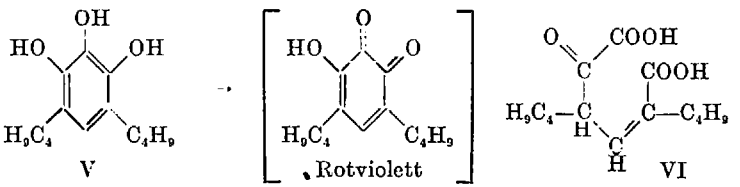
Erdtman ging aus von Diaethylpyrogallol. Bei der alkalischen Oxydation beobachtete er eine Violett-Rotfärbung, die er einem intermediären Oxychinon zuschrieb. Nach einiger Zeit schlug die Farbe in Gelbbraun um. Es gelang Erdtman aber nicht, definierte Produkte zu isolieren, jedoch vermutete er eine Ringspaltung.

Wir wiederholten seinen Versuch mit einer Abwandlung, indem wir statt der Äthylgruppen zwei tert. Butyl-Gruppen einführten. Wir hatten nämlich gefunden, daß tert. Butyl-Gruppen das Molekül stabilisieren; während sich 2,5-disubstituierte Hydrochinonderivate im allgemeinen mit Sauerstoff in alkalischer Lösung zu sauren Produkten umwandeln ließen, ging die Reaktion bei 2,5-Di-tert. butyl-hydrochinon quantitativ nur bis zum 2,5-Di-tert. butyl-chinon.

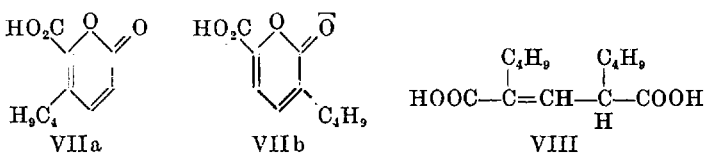
4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol (V) wurde zuerst von L. Rozycki[10]) durch Kondensation von tert. Butylchlorid mit Pyrogallol und wasserfreiem Ferrichlorid in mäßiger Ausbeute erhalten. Wie wir fanden, läßt es sich in fast quantitativer Ausbeute durch Kondensation von tert. Butanol mit Pyrogallol in Eisessig und Schwefelsäure darstellen. Auf dem gleichen Wege lassen sich auch andere Polyphenole leicht mit zwei tert. Butyl-Resten kondensieren. Als wir das 4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol mit Sauerstoff in alkalischer Lösung behandelten, beobachteten wir die von Erdtman für die Oxydation des 4,6-Diaethyl-pyrogallols gegebenen Farberscheinungen. Jedoch nahm die Lösung des tert. Butyl-pyrogallols nach Ab-

[8]) Organic Chemistry, Boston 1944, S. 730.
[9]) Am. Soc. **60**, 2084 (1938).
[10]) Ber. **32**, 2424 (1899).

sorption von zwei Atomen Sauerstoff praktisch nichts mehr auf. Bei der Aufarbeitung konnten wir in guter Ausbeute eine Dicarbonsäure erhalten, der wir im Sinne des oben angenommenen Reaktionsweges die Konstitution einer 2,4-Di-tert. butyl-4-oxalocrotonsäure (VI) zuschreiben[11]).



Die Behandlung der Dicarbonsäure (VI) mit Schwefelsäure führt sie unter Wasserabspaltung in eine um vier C-Atome ärmere Monocarbonsäure (VII) über. Die Reaktion verläuft offenbar analog der von Lapworth[12]) beschriebenen Kondensation von Oxalocrotonsäure zu Cumalinsäure. Die Abspaltung einer tert. Butyl-Gruppe ist nicht ungewöhnlich[13]). Es wurde jedoch nicht untersucht, ob die Abspaltung in 3- oder 5-Stellung erfolgt. Durch die Darstellung des β-Naphthylamids und des Methylesters wurde die Konstitution der 3- oder 5-tert.-Butyl-cumalin-6-carbonsäure (VIIa und b) erhärtet.



Einen weiteren Beweis für die Konstitution der Säure (VI) brachte der Abbau mit Natronlauge und Wasserstoffperoxyd, der entsprechend dem Verhalten der Brenztraubensäure in guter Ausbeute eine um ein C-Atom ärmere Dicarbonsäure ergab, der die Konstitution einer 1,3-Di-tert. butyl-glutaconsäure zukommt, wie im experimentellen Teil weiter ausgeführt, konnten wir die oxydative Ringsprengung auch bei Di-tert. butyl-brenzkatechin nachweisen,

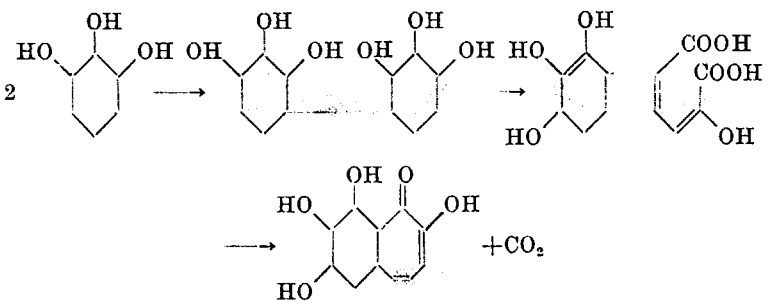
[11]) Durch die Abreise des einen von uns (H. S.) nach USA hat sich die Veröffentlichung der im Juni 1951 abgeschlossenen Arbeit verzögert, so daß inzwischen eine Arbeit von T. W. Campbell, Am. Soc. **73**, 4190 (1951) erschienen ist, der unabhängig von uns ebenfalls die oxydative Aufspaltung des Di-tert. butyl-pyrogallols aufgefunden hat.

[12]) Soc. **79**, 1280 (1901).

[13]) H. Meyer und K. Bernhauer, Mo. **54**, 721 (1924).

obwohl in diesem Falle weniger Säureprodukte entstanden, die bislang nicht kristallisiert erhalten werden konnten.

Cooke und Somers[14]) haben darauf aufmerksam gemacht, daß die oxydative Ringöffnung alkylierter Naphthochinone besonders glatt verläuft, wenn die Substituenten tertiärer Natur sind. Die Dialkylpyrogallole verhalten sich ähnlich, wie der Vergleich von Diaethyl- und Di-tert. butyl-pyrogallol zeigt. Es spricht aber nichts gegen die Annahme, daß die gleiche Reaktionsfolge auch bei den unsubstituierten Polyphenolen vorkommt. Unter diesem Gesichtspunkt könnte man sich das Purpurogallin[5]) (I) auf folgendem Wege entstanden denken:



Das ist in guter Übereinstimmung mit dem beobachteten Reaktionsverlauf, da die besten Ausbeuten an Purpurogallin in schwach saurer Lösung unter CO_2-Abspaltung erhalten werden[15]). Dieses unterstützt unsere Ansicht, daß auch bei dem unsubstituierten Pyrogallol die Polymerisation unter teilweiser Ringöffnung erfolgt.

Wenn aber die Bildung der Phenol-huminsäuren unter Ringöffnung verläuft, ist auch der auffallende Befund von Schmidt und Atterer[16]), daß bei der Oxydation von Huminsäuren mit Chlordioxyd stets ungefähr gleiche Ausbeuten an Maleinsäureanhydrid erhalten werden, gleichgültig, ob sie von Phenol-huminsäuren, von Kohlehydrat-huminsäuren oder von natürlichen aus dem Boden isolierten Huminsäuren ausgingen, eher verständlich.

Für die Darstellung der Huminsäuren aus natürlichem Material, in denen man Polyphenolgruppen vermutet, ergibt sich somit die Notwendigkeit, die Extraktion mit alkalischen Mitteln zu vermeiden oder aber unter Luftabschluß vorzunehmen, wenn man die Ausgangskonstitution erhalten will.

---

[14]) Nature **165**, 314 (1950).
[15]) C. Graebe, Ber. **47**, 337 (1914).
[16]) Ber. **60**, 1671 (1927).

Beschreibung der Versuche

4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol (V)

In eine Mischung von 75,6 g ($^6/_{10}$) Mol Pyrogallol, 150 ccm tert. Butanol und 150 ccm Essigsäure wurden unter Kühlung mit fließendem Wasser in etwa 20 Min. 30 ccm konz. Schwefelsäure bei einer 25° nicht übersteigenden Temperatur zugegeben und drei Stunden nachgerührt. Es entstand eine klare Lösung, die allmählich dickflüssiger wurde. Nach 30-stdg. Stehen, wobei sich mitunter rötliche Kristalle abschieden, wurde die Mischung ohne Rücksicht auf etwa ausgefallene feste Bestandteile in 3 l Wasser eingerührt. Es schied sich ein rötlichweißer kristalliner Niederschlag ab, der abgesaugt und mit Wasser schwefelsäurefrei gewaschen wurde. Der nunmehr fast weiße Niederschlag wurde an der Luft getrocknet. Ausbeute 134,5 g 94% d. Th.

Das Rohprodukt schmolz bei 112 bis 118° und wurde durch Umkristallisieren aus Benzin (60—80°) gereinigt. Man erhält das 4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol in glasklaren, sehr leichten Stäbchen, die bei 121° schmelzen. Es ist sehr leicht löslich in Methanol und sehr schwer löslich in Wasser.

Die Lösung in Wasser oder Eisessig nimmt beim Stehen an der Luft allmählich einen violetten Farbton an. Zusatz eines Tropfens Perhydrol färbt die Lösungen in Essigsäure kräftig violett.

$C_{14}H_{22}O_3$ (238,3)	Ber.	C 70,55	H 9,31
	Gef.	» 70,78	» 9,31

Triacetat[10]: Nach Kristallisation aus Eisessig, Schmp. 166°.

$C_{20}H_{28}O_6$ (364,4)	Ber.	C 65,91	H 7,74
	Gef.	» 66,08	» 7,88

Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 334.

2,4-Di-tert. butyl-4-oxalo-crotonsäure (VI)

In einen evakuierten 2-l-Kolben, in dem 50 g Di-tert. butyl-pyrogallol vorgelegt waren, wurden 500 ccm 10% Natronlauge eingezogen und mit Sauerstoff geschüttelt. Der Leerwert des Kolbens wird durch einen Blindversuch ermittelt. Unter vorübergehender Erwärmung bis auf etwa 45°[17]) färbte sich die Lösung blauviolett, dann leuchtend rot und blaßte schließlich zu einem schwachen Weinrot ab. Im Laufe einer Stunde wurden etwa 5 l Sauerstoff aufgenommen, was ziemlich genau 2 Atomen entspricht. Die Gasabsorption hörte dann nahezu auf. Die trüb blaßrote, alkalische Lösung hatte einen angenehmen, aromatischen Geruch. Sie wurde entweder einige Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, oder über Nacht stehengelassen, wobei die Farbe in ein trübes Olivgrün umschlug.

Durch Ausschütteln mit Äther wurde ein in geringer Menge entstehender Neutralteil abgetrennt, der Träger des aromatischen Geruchs ist. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieben etwa 5 g schwach rötliches Öl, aus dem sich beim Stehen eine beträchtliche Menge farbloser, sehr leicht mit Wasserdampf flüchtiger Nadeln abschied. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Nach Behandeln mit wenig Tierkohle wurde die nunmehr gelb gefärbte alkalische Lösung mit 125 ccm konz. Salzsäure stark angesäuert und kurz auf dem Wasserbad erwärmt, um noch vorhandene gelöste Ätherreste zu entfernen.

[17]) Wurde durch äußere Kühlung mit fließendem Wasser der Temperaturanstieg zu Beginn der Reaktion verhindert, blieb der Reaktionsverlauf unverändert.

Eine Suspension von Di-tert.-Butyl-pyrogallol in Wasser nimmt bei 30 Min. langem Schütteln keine meßbare Menge Sauerstoff auf. Die Lösung färbte sich nur ganz schwach violett.

Dabei kristallisierte das abgeschiedene Öl entweder sofort oder beim Stehen über Nacht aus. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen an der Luft wurden 35 g erhalten.

Das Rohprodukt enthält noch ölige Anteile und wird durch zweimaliges Kristallisieren aus Eisessig, in dem es in der Siedehitze sehr leicht löslich ist, gereinigt. Die Säure ist unlöslich in Wasser. Sie schmilzt unscharf bei 160°.

$C_{14}H_{22}O_5$ (270,3) Ber. C 62,20 H 8,20
Gef. » 62,45 » 8,24

Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 266.

Die Titration mit n/20-alkoholischer Natronlauge mit Thymolphthalein als Indikator ergab ein Äquival.-Gew. von 135.

Durch mehrstündiges Erhitzen mit 20% Natronlauge wird die Säure nicht verändert.

Wird Di-tert. butyl-pyrogallol in 10-proc. Natronlauge mit der gleichen Menge konz. Ammoniaks versetzt und dann mit Sauerstoff geschüttelt, so ändert sich die Farbe der Reaktionslösung von Rot zu Olivgrün, wird dann schwarz und scheidet ein schwarzes Harz ab, das die Hauptmenge ausmacht. Die Lösung ist bräunlich gefärbt. Auch die Sauerstoffaufnahme scheint etwas größer zu sein. Aromatische Amine (in molaren Mengen) beeinflussen die Reaktion anscheinend nicht: 1/100 Mol Di-tert. butyl-pyrogallol und 1/100 Mol Anthranilsäure in 30 ccm 10-proc. Natronlauge geschüttelt, nahmen 250 ccm Sauerstoff auf (etwa 2 Atome O_2) und gaben das gleiche Farbenspiel wie die Oxydation ohne Zusatz. Aus der Reaktionslösung ließ sich die Di-tert. butyl-oxalo-crotonsäure wie üblich isolieren.

Durch 24-stdg. Stehenlassen mit ätherischer Diazomethanlösung sollte die Säure in einen Dimethylester überführt werden.

Da das Reaktionsprodukt jedoch ölig blieb, wurde es nicht weiteruntersucht. Versuche zur Darstellung eines p-Nitro-phenylhydrazons durch längeres Erhitzen der Säure in Methanol-Wasser oder Eisessig mit p-Nitrophenylhydrazin auf dem Wasserbad blieben erfolglos.

3(5)-tert.-Butyl-cumalin-6-carbonsäure (VII)

27 g der Säure VI wurden unter Rühren in 50 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei schwache Erwärmung auftrat. Dann wurde die Mischung 30 Min. auf 80 bis 90° erwärmt. Es trat Geruch nach SO_2 und Zersetzungsprodukten auf. Die etwas getrübte Lösung färbte sich gelb und wurde allmählich dunkler rot unter sehr geringer Gasentwicklung. Nach beendeter Reaktion wurde in 200 ccm Wasser gegossen und 24 Stunden stehengelassen. Das zunächst abgeschiedene Öl verwandelte sich allmählich in eine graue kristalline Masse. Diese wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 200 ccm Äther gelöst. Die ätherische Lösung wurde mit 20 ccm Wasser gewaschen und dann mit 50 ccm 10-proc. Natronlauge ausgeschüttelt. Beide Schichten waren gelb gefärbt. Beim Ansäuern der wäßrigen Schicht mit 15 ccm konz. Salzsäure schied sich ein schwach grauer, öliger Niederschlag ab, der nach Stehen über Nacht kristallinisch erstarrte. Die Kristalle wurden abgesaugt und dreimal mit Wasser gewaschen, wobei sie fast weiß wurden. Ausbeute 17 g. Das auf Ton getrocknete Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Wasser gereinigt. Es schmolz bei 169—170°.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,2) Ber. C 61,21 H 6,17
Gef. » 61,44 » 6,25

Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 200.

Die Titration mit n/20-alkoholischer Natronlauge ergab ein Äquival.-Gew. von 195,1.

Methylester. Mit Diazomethan in Äther bildete sich leicht der Methylester, der nach dem Umkristallisieren aus Benzin in derben Kristallbüscheln erhalten wurde, die bei 93° schmolzen.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,2)	Ber.	C 62,84	H 6,71	OCH_3 14,75
	Gef.	» 63,10	» 6,62	» 15,17

β-Naphthylamid. 2 g der Säure VII wurden mit 5 ccm Thionylchlorid fünf Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdampfen des Thionylchlorids i. V. wurde ein beim Erkalten kristallisierender Rückstand erhalten. Dieser wurde mit 10 ccm trockenem Pyridin, in dem 1,5 g β-Naphthylamin gelöst waren, übergossen, die Mischung eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und in 60 g Eis und 20 ccm konz. Salzsäure eingerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen. Zuletzt wurde das Produkt mit Methanol bis zum farblosen Ablauf gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurde das β-Naphthylamid in schwach gelblichen, bei 218° schmelzenden Blättchen erhalten.

$C_{20}H_{18}O_3N$ (320,4)	Ber.	C 74,97	H 5,66	N 4,37
	Gef.	» 74,91	» 6,0	» 4,13

Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 339.

1,3-Di-tert. butyl-glutaconsäure (VIII)

10,5 g 2,4-Di-tert. butyl-4-oxalo-crotonsäure wurden in 80 ccm 10-proc. Natronlauge unter gelindem Erwärmen gelöst und langsam mit 16 ccm 30-proc. Wasserstoffperoxyd versetzt, wobei die Lösung stark schäumte. Nach halbstündigem Stehen auf dem Wasserbad war mit Titanschwefelsäure kein Wasserstoffperoxyd nachzuweisen. Auf Zugabe von 20 ccm Salzsäure schied sich ein weißer Niederschlag ab. Er wurde mit Wasser gewaschen und gab nach dem Trocknen auf dem Wasserbad 9 g Rohprodukt. Nach dem Umkristallisieren aus verd. Eisessig schmolz die Säure bei 184°.

$C_{13}H_{22}O_4$ (242,3)	Ber.	C 64,43	H 9,16
	Gef.	» 64,73	» 9,00

Die Titration ergab ein Äquival.-Gew. von 120,6.

Bei der Molgewichtsbestimmung nach Rast in Campher wurden in mehreren Bestimmungen zwischen 335 und 222 schwankende Werte gefunden, die vielleicht auf Zersetzlichkeit der Substanz zurückzuführen sind.

Oxydationsversuche mit anderen Phenolen

Die Oxydationen wurden, soweit nicht anders angegeben, in einer Schüttelente gemäß Fig. 1 ausgeführt. Durch eine Einbuchtung wird das Reaktionsgefäß in zwei Teile, A und B, geteilt, die durch den Füllstutzen C mit Hilfe eines gebogenen Einfülltrichters mit dem zu oxydierenden Phenol (in A) beziehungsweise der Natronlauge (in B) beschickt wurde. Durch den Anschluß D wurde vom Gasometer die Luft mit Sauerstoff verdrängt und der Stutzen C geschlossen. Der Mantel des Reaktionsgefäßes wurde durch fließendes Wasser (von etwa 14°) gekühlt. Nach Einstellung eines konstanten Gasvolumens wurden die Komponenten in der Ente gemischt und bis zur Beendigung der Sauerstoffaufnahme geschüttelt. Soweit nicht anders angegeben, wurde jeweils $^1/_{100}$ Mol des Phenols in 25 ccm 10-proc. Natronlauge oxydiert. Sobald die Absorption weniger als 10 ccm pro Stunde betrug, wurde der Versuch abgebrochen.

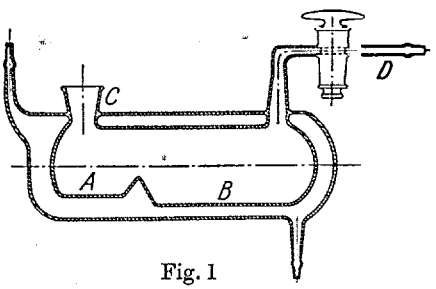


Fig. 1

Phenol	ccm O_2	Farbe
Hydrochinon	550—570	dunkelbraun
4,6-Di-tert. butyl-brenzkatechin[18])	>300[19])	leuchtend blau, geht über in Schwarz. Abscheidung eines dkl. Harzes, das sich orange färbt (Hauptmenge). Lösung schwach bräunlich gelb
4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol	250—270	violett, weinrot, wird blasser und trübt sich, wird allmählich gelbbraun
4,6-Diäthyl-pyrogallol[20])	364	violett, rot, wird gelbbraun
Thymohydrochinon[21])	490—520	dunkelgrün, das schnell in Braun übergeht
1,4-Dioxynaphthalin[22])	385—425[19])	rotbraun
2,5-Dioxybenzochinon[23])	10 ccm in 2 Std.[19])	rot
Purpurogallin[24])	450—470	tief dunkelbraun
4-Methyldaphnetin[25])	260—270	orange, wird sehr schnell dunkelbraun
2,5-Di-tert. butyl-hydrochinon[26])	225—250[19,27])	gelbes Chinon[28]) fällt aus
2,5-Dimethyl-hydrochinon[29])	475—505	schwärzlich grün, schlägt sofort in Braun um
1,2,4-Trioxyanthrachinon[6])	410	violett, Farbe wird stumpfer

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Alfred Bernhardt, Mikroanalytisches Laboratorium des Max-Planck-Institutes für Kohlenforschung in Mühlheim/Ruhr, ausgeführt.

[18]) Diese Verbindung ist im Brit. Patent 596461 mit dem Schmp. 98—100° beschrieben. Wir haben das Di-tert. butyl-brenzkatechin durch Kondensation von Brenzkatechin mit tert. Butanol und Schwefelsäure hergestellt:

In 11 g Brenzkatechin und 25 ccm tert. Butanol werden bei nicht über 20° 10 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen und über Nacht stehengelassen, in Wasser gegossen, mit Benzol aufgenommen und aus Benzin kristallisiert. Schmp. 99°.

$C_{14}H_{22}O_2$ (222,3) Ber. C 75,63 H 9,98
Gef. » 76,23 » 9,92

Die wie oben oxydierte Lösung des 2,4-Di-tert. butyl-brenzkatechins wurde nach den Angaben für die Isolierung der Di-tert. butyl-oxalocrotonsäure mit Äther ausgeschüttelt und die alkalische Lösung mit Salzsäure stark angesäuert. Auch hier schied sich ein öliger, saurer Anteil ab, der aber auch bei längerem Stehen nicht kristallisierte.

[19]) Diese Versuche wurden ohne äußere Kühlung durchgeführt. In einigen Fällen erwärmte sich die Mischung im Laufe der Oxydation bis gegen 40°.

[20]) Diese hier zum Vergleich angeführten Zahlen sind einer Arbeit von H. G. H. Erdtman A. **513**, 240 (1934) entnommen und auf $^1/_{100}$ Mol umgerechnet.

[21]) 0,5 Mol Thymochinon wurden in eine gut gerührte Suspension von überschüssigem Zinkstaub in 20-proc. Essigsäure eingetragen. Unter spontaner Erwärmung färbte sich die Lösung erst schwarz, dann rot. Die Reaktion wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende geführt. Der Endpunkt ist an der völligen Entfärbung der Mischung zu erkennen. Nach Erkalten wurde mehrmals mit Äther extrahiert und der Ätherrückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 141—142°. Ausbeute etwa 70%.

[22]) J. B. Conant and L. F. Fieser, Am. Soc. **45**, 2201 (1923) geben 141,5° an. Aus Naphthochinon mit Zinnchlorür in Methanol Schmp. 190—191° aus Benzol.

[23]) R. G. Jones and H. A. Shonle, Am. Soc. **67**, 1034 (1945).

[24]) Darstellung nach C. Graebe, B. **47**, 337 (1914). Gereinigt aus Eisessig

$C_{11}H_8O_5$ (220,2)	Ber.	C 59,99	H 3,66
	Gef.	» 60,03	» 3,88

[25]) H. v. Pechmann und C. Duisberg, B. **16**, 2122 (1883). Als die wie oben oxydierte tiefbraune Lösung mit Äther ausgeschüttelt wurde, blieb der Äther farblos. Bei starkem Ansäuern der wäßrigen Lösung mit Salzsäure hellte sich die Farbe etwas auf. Nach einigem Stehen fiel ein schmutziggelber, amorpher Niederschlag aus. Manchmal erstarrte die Lösung dabei gallertartig.

[26]) Vgl. US-Patent 2511193. Durch Kondensation mit tert. Butanol und Schwefelsäure, wie oben angegeben, läßt sich die Verbindung ebenfalls leicht erhalten. Schmp. 211—212° aus 70-proc. Essigsäure.

[27]) In diesem Falle wurde mit 50 ccm 10-proc. Natronlauge geschüttelt, da durch das ausfallende Chinon die Lösung sonst zu dickflüssig geworden wäre.

[28]) Das anfallende Chinon wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Alkohol kristallisiert. Schmp. 152°.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,3)	Ber.	C 76,32	H 9,15
	Gef.	» 76,90	» 9,39

Von A. Gurewitsch wird der Schmp. zu 150—151° angegeben.

[29]) Aus p-Xylochinon nach B. Heymann und W. Königs, B. **20**, 2396 (1887). Schmp. 213—216° aus SO_2-haltigem Wasser.

Abgeschlossen am 25. Januar 1952

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

KURT G. WAGNER

Autoren-Namen als chemische Begriffe

Ein alphabetisches Nachschlagebuch

1951. 264 Seiten. Ganzleinen DM 14.80

Dieses Buch ist ein kurzes, lexikalisches Werk für 1500 chemische Begriffe (Gesetze, Konstanten, Reaktionen, Substanzen, Geräte usw.), die nach Forschern und Erfindern benannt sind. Damit soll eine rasche Orientierungsmöglichkeit über solche chemische Begriffe gegeben werden, die sich von Autoren-Namen herleiten, deren Inhalt also nicht durch Überlegung erschlossen werden kann, sondern einfach gewußt werden muß, sofern man sich ihrer zu bedienen hat.

Nicht alle diese Begriffe können jedem Chemiker gleichermaßen gedächtnismäßig greifbar sein, zumal dann nicht, wenn sie Spezialgebieten angehören. Noch weniger wird der auf Grenzgebieten der Chemie Arbeitende, der Biologe, Mediziner, Pharmazeut, der Geologe, Geochemiker, Mineraloge, Metallurge usw. alle diese chemischen Begriffe stets gegenwärtig haben. Das Nachschlagen in der Literatur aber ist mühsam und zeitraubend. Hier nun will dieses kleine Lexikon ein handliches Hilfsmittel für den täglichen Gebrauch sein.

In Kürze erscheint:

FROMHERZ-KING

Englische und deutsche chemische Fachausdrücke

Ein Leitfaden der Chemie in englischer und deutscher Sprache

Lizenzausgabe für Deutschland, Österreich und die Schweiz

1952 · 2. neubearbeitete Auflage · 376 Seiten

Ganzleinen DM 15.60

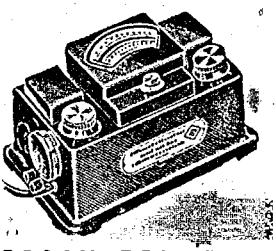
Dieser Leitfaden durch die gesamte Chemie in deutscher und englischer Sprache bezweckt, durch die synoptische Gegenüberstellung des Textes die genaue Bedeutung von fachtechnischen Ausdrücken und ihre Anwendung wiederzugeben, ein Ziel, das nicht durch ein Wörterbuch zu erreichen ist.

Ein deutsches und englisches Sachregister umfaßt die 5000 im zusammenhängenden Text vorkommenden fachtechnischen Ausdrücke mit mehrfachen Seitenhinweisen auf die wiederholte Verwendung des betreffenden Ausdruckes in irgendeinem wichtigen Zusammenhang.

Das Buch ist für den Studierenden und den wissenschaftlich arbeitenden Chemiker, aber auch ganz allgemein für jeden Leser chemischer Literatur ein unentbehrliches und zuverlässiges Nachschlagewerk.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14–18 · Telefon 848122

Soeben erschien:

FRIEDRICH CRAMER

Papierchromatographie

Monographie Nr. 64 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie-Ingenieur-Technik"

1952 · 81 Seiten mit 2 Vierfarbtafeln und 47 Abbildungen
Kart. DM 9.80

Diese Monographie ist für weite Kreise von Interesse, namentlich für *chemische* und *biologische Forschungsinstitute*, für *Lebensmitteluntersuchungsämter*, für *klinische* und *analytische Laboratorien*, für die *Industrien von Nahrungsmitteln, Antibiotika, synthetischen Farbstoffen, Gerbstoffen.*

Das in zahlreichen Veröffentlichungen behandelte neue Gebiet der Papierchromatographie erfährt hier eine zusammenfassende Darstellung, die bei aller Kürze doch so ausführlich gehalten ist, daß sich ein Nachschlagen der Originalliteratur in der Regel erübrigt. Zahlreiche Abbildungen erklären den Aufbau der Apparaturen und die Durchführung der Methode. Auch für die Auswertung der Analysenresultate sind Anleitungen gegeben. Dies wird besonders demjenigen willkommen sein, der diese Methode erstmalig anwendet.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTR.